



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

**ANEMIA DE FANCONI,
REPORTE DE UN CASO Y
REVISIÓN DE LA LITERATURA**

Tesis

Que Para Obtener el Título de
PEDIÁTRA

Presenta

DRA. LIZZETH HARUMÍ COELLO VIDALS

Asesor Clínico

Dra. Beatriz Macias Gutiérrez

Asesores Metodológicos

Dra. Helen Ariadne Ralda Gómez

Dr. Daniel Vargas Garcia

Dr. José Luis Lepe Zúñiga



HOSPITAL ESPECIALIDADES
PEDIÁTRICAS
CHIAPAS

Ciudad de México. 2023



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
RESIDENCIAS MÉDICAS
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS

**ANEMIA DE FANCONI,
REPORTE DE UN CASO Y
REVISIÓN DE LA LITERATURA**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

Presenta

DRA. LIZZETH HARUMI COELLO VIDALS

TUTORA

Dra. Beatriz Macías Gutiérrez


FIRMA

ASESORES METODOLÓGICOS

FIRMAS

Dra. Helen Ariadne Ralda Gómez

Dr. Daniel Vargas Gardía

Profesores Titulares del Programa de Residencias.

Dr. José Luis Lepe Zúñiga

Investigador en Ciencias Médica

ENC. DIRECCIÓN DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Dra. Mayra-Ivette López Ruiz


FIRMA

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. Julio de 2023

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital de Especialidades Pediátricas, por ser mi hogar estos tres largos años repletos de toda clase de experiencias, a lado de los mejores compañeros, maestros y amigos, mentes brillantes, seres humanos excepcionales, de quienes tuve la oportunidad de adquirir nuevos conocimientos y habilidades, pulir otros y desechar lo ya no útil, lo caduco, porque la medicina no es solo una ciencia también es un arte que está en constante renovación, y de nosotros depende el que no deje de moverse, que se mantenga viva en beneficio de nuestros niños.

A mis maestros, por su paciencia y dedicación, incluso en las ocasiones que fuimos llevados al límite, demostrándonos que siempre podemos más, que somos capaces de llegar tan alto y tan lejos como queramos; tomando lo mejor de cada persona ¡, de cada situación, creciendo no solo como profesionistas si no como personas.

A mi madre, padre, mis hermanos, por siempre creer en mí, alimentar no solo mi cuerpo también mi alma, acompañarme en cada noche de desvelo, tenderme su mano las veces que caí y sentía que ya no podía más; han sido mi fortaleza, mi refugio en todos estos años desde el comienzo de esta fascinante travesía, desde mi elección de estudiar medicina, incluso antes desde pequeña, impulsando cada sueño, cada anhelo; a mi pequeña sobrina, quien vino a llenar el mundo de su luz especial, que con su inocencia refueza el sentimiento de que por la niñez todo vale la pena, que mi elección es correcta; estos tres años han sido una batalla ganada, gracias infinitas por demostrarme que con amor y disciplina los sueños se vuelven realidad, es un triunfo de todos nosotros.

- LOS AMO -

Contenido:

I.	Introducción	5
II.	Epidemiología	6
III.	Etiopatogenia	7
	3.1 Mutaciones	7
	3.2 Inestabilidad Genómica	10
	3.3 Vía de la Anemia de Fanconi	10
	3.4 Heterocigotos	12
IV.	Etiología de la Insuficiencia de Médula Ósea	12
V.	Metabolismo Celular en la Anemia de Fanconi	13
VI.	Presentación Clínica	16
	6.1 Anomalías Congénitas	18
	6.2 Endocrinopatías y Fallo en el crecimiento	21
	6.3 Manifestaciones o Anomalías Hematológicas	21
	6.4 Tumores Sólidos	24
	6.5 Asociación Genotipo-Fenotipo	24
VII.	Diagnóstico	26
VIII.	Diagnóstico Diferencial	30
IX.	Tratamiento	33
	9.1 Evaluación Inicial	34
	9.2 Tratamiento de la Falla Medular	36
	9.3 Tratamiento de las Manifestaciones Clínicas	41
X.	Consejo Genético	41
XI.	Seguimiento	42
XII.	Caso Clínico	44
XIII.	Comentario	49
XIV.	Conclusiones	50
XV.	Bibliografía	51

I. Introducción

La Anemia de Fanconi (FA) es una enfermedad poco frecuente, incluso considerada como rara. Fue descrita por primera vez en 1927 por el pediatra suizo Guido Fanconi en tres hermanos con diferentes malformaciones congénitas, talla baja, infecciones de repetición, anemia y sangrados espontáneos.^{2, 5}

Estos pacientes presentan falla progresiva de la médula ósea (BMF) y elevada predisposición a desarrollar leucemia y tumores sólidos; además presentan retraso en el desarrollo, anomalías físicas tales como talla baja, microcefalia, manchas cutáneas café con leche y malformaciones congénitas, principalmente de radio y pulgar^{1, 2, 3, 5, 8}. Las malformaciones congénitas de la FA afectan múltiples sistemas: esquelético, ocular, auditivo, renal, genital y nervioso central; la gravedad de estas anomalías varía en cada paciente.^{4, 5}

Existen mecanismos de reparación del material genético que permiten mantener la estabilidad del genoma, sin embargo, los individuos con FA presentan defectos en estos mecanismos¹. La FA es pues, un síndrome de inestabilidad genómica que presenta falla en la hematopoyesis, malformaciones congénitas principalmente del radio y pulgar, y predisposición a desarrollar neoplasias. La herencia es generalmente autosómica recesiva, aunque también puede ser tanto ligada al cromosoma X como autosómica dominante, dependiendo del gen afectado^{2, 3}. En la mayoría, los genes mutados son FANCA, FANCC y FANCG⁵. A consecuencia de la falla en la función de estos genes, en la FA se genera una interrupción del proceso de reparación normal del ADN, inestabilidad genómica, regulación anómala del ciclo celular y muerte celular. Estos efectos a nivel celular, cuando ocurren durante el desarrollo, provocan las anomalías congénitas, mientras que durante la niñez y la edad adulta existe mayor riesgo de insuficiencia de la médula ósea, susceptibilidad de los órganos a exposiciones tóxicas y cáncer.

Esta enfermedad de origen genético se caracteriza, además de las alteraciones ya mencionadas, por asociaciones como VACTERL-H.^{2, 5}

Dentro de las neoplasias relacionadas a la FA, tanto hematológicas como no hematológicas, la más frecuentemente encontrada han sido Leucemia Mieloide Aguda (LMA), seguida de tumores sólidos, algunos de los más frecuentes son los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello y del aparato genital femenino.^{5, 8}

El diagnóstico, en la mayoría de los niños, se realiza a los siete años de edad, aunque son comunes los retrasos en el diagnóstico, principalmente en personas que no desarrollan insuficiencia de la médula ósea al principio de su curso. El tiempo hasta el diagnóstico parece acortarse con una mayor conciencia de la enfermedad, así también debido a las anomalías congénitas algunos son diagnosticados durante el primer año de vida.^{2, 4, 5}

En la literatura actual encontramos que las denominadas enfermedades raras son aquellas que afectan a un número pequeño de personas en comparación con la población general y que por su rareza, plantean cuestiones específicas; se considera una alteración del estado de salud que se presenta con un patrón único de síntomas y con un solo tratamiento. En Europa, se considera que una enfermedad

es rara cuando afecta a 1 persona de cada 2,000. La categorización de la FA como enfermedad rara ha llevado a que países como Italia, Alemania y Estados Unidos creen registros nacionales e internacionales para obtener datos confiables que permitan entender mejor este complejo trastorno y al mismo tiempo establecer un diagnóstico temprano que favorezca el control, tratamiento, consejo genético, identificación presintomática de hermanos afectados y/o embarazos cuyos fetos sean posibles donantes de células progenitoras hematopoyéticas en trasplantes de médula ósea. ^{1,3}

II. Epidemiología

La FA es la forma más común de las anemias aplásicas en la infancia y además es el síndrome de insuficiencia de la médula ósea hereditario más común, de mayor prevalencia en las últimas décadas debido al uso de técnicas que estudian la fragilidad cromosómica. ¹⁰

La mitad de los pacientes son diagnosticados antes de los 10 años de edad, siendo siete años el promedio de edad al momento del diagnóstico. En México, la edad promedio de diagnóstico de esta enfermedad es de ocho años y la edad promedio de muerte es aproximadamente 13 años ¹¹. Se han descrito casos sintomáticos y asintomáticos (familiares) desde el nacimiento hasta mayores de 50 años. Se presenta por igual en hombres y mujeres. Se han encontrado casos en todas las razas y grupos étnicos; los grupos étnicos con mayor prevalencia son: judíos Ashkenazi, población romaní de España, y negros y afrikáner de Sudáfrica, esta tendencia es debida a mutaciones fundadoras específicas. ^{2,3,5}

La prevalencia mundial de la FA es de 1 a 5 casos por millón de habitantes ⁹, llegando hasta 7 por cada millón de habitantes ⁴ y la incidencia global es de aproximadamente 1:100 000 a 3:1 000 000 nacimientos, esta es variable ya que la distribución de los genes mutados es diferente según la población estudiada, puede alcanzar frecuencia de incluso 1:181 en algunos grupos étnicos ^{2,3,5}. La tasa de portadores se estima en 1:300 ⁴. No obstante, estas cifras pueden variar dependiendo la población afectada reportándose una frecuencia de heterocigotos para mutaciones patógenas de FA de 1:300 en los Estados Unidos y Europa y 1:100 en judíos Ashkenazi y afrikáneres sudafricanos; otros estudio reportó 1:156 a 1:209 para Estados Unidos y 1:66 a 1:128 para Israel ⁵. Se ha observado que es relativamente más frecuente en ciertas partes del mundo, donde las costumbres tribales respecto al matrimonio hacen que la consanguinidad sea mayor y, por lo tanto, la probabilidad de heredar una enfermedad autosómica recesiva, o bien debido a mutaciones fundadoras. ⁵

En México no hay una estadística detallada sobre esta enfermedad, pero en el Laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional de Pediatría se diagnostican anualmente cerca de 10 casos nuevos de entre unas 80 muestras provenientes de múltiples instituciones de salud de todo el país.

La principal causa de muerte en los pacientes con FA es la insuficiencia de la médula ósea, y alrededor del 80-90 por ciento de los pacientes con FA desarrollan anemia aplásica, que a menudo es mortal.⁶

III. Etiopatogenia

En la mayoría de los casos, la FA se hereda de forma autosómica recesiva a través de mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas que afectan a un gen de FA individual. Sin embargo, se han reportado 2 excepciones, los raros subtipos de FA asociados con la mutación en FANCB (Xp22.31) de herencia ligada al cromosoma X, y FANCR/RAD51 en el que la herencia es autosómica dominante. Los genes mutados con mayor frecuencia en pacientes con FA son FANCA (16q24.3), FANCC (9q22.3), FANCG (9p13), en algunos estudios se incluyen FANCE (6p21.3) (5 por ciento). Se considera un síndrome de inestabilidad cromosómica, ya que de manera espontánea se encuentra en sus células una alta frecuencia de aberraciones cromosómicas, además de hipersensibilidad a agentes que dañan el DNA especialmente a los alquilantes bifuncionales.^{2, 5}

Los genes FA codifican proteínas que comprenden una red compleja para la reparación de daños en el ADN (vía de reparación de ADN FA/BRCA) y otros procesos celulares.^{2, 3, 5}

En los pacientes con FA, la pérdida de la función del gen FA conduce a la interrupción del proceso de reparación normal, inestabilidad genómica, regulación anómala del ciclo celular y muerte celular. Estos efectos celulares ocurren tanto durante el desarrollo embrionario, lo que causa anomalías congénitas, como durante la niñez y la edad adulta, lo que lleva a un mayor riesgo de insuficiencia de la médula ósea, susceptibilidad de los órganos a exposiciones tóxicas y cáncer. Los individuos afectados tienen un mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas hematológicas y no hematológicas, el cual es extremadamente alto a temprana edad, las más comunes son Leucemia Mieloide Aguda (LMA), carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer piel, ginecológicos o gastrointestinales.^{3, 5}

En este padecimiento las células no pueden reparar adecuadamente un tipo particularmente nocivo de daño en el ADN, conocido como enlaces cruzados o entrecruzamientos entre hebras (interstrand crosslinks, ICL). Este defecto en la reparación del ADN da como resultado inestabilidad genómica, lo que a su vez conduce a mayor sensibilidad a las terapias citotóxicas y mayor predisposición a ciertas neoplasias malignas. Este defecto también provoca la pérdida de células madre hematopoyéticas por un mecanismo poco conocido, que a su vez puede dar lugar a una insuficiencia de la médula ósea.⁵

3.1 Mutaciones

Para la mayoría de los genes de FA, se requiere la pérdida de la función normal en ambos alelos del gen para manifestar la enfermedad, patrón de herencia autosómico recesivo, aunque como ya se mencionó también puede tener herencia ligada al cromosoma X y autosómica dominante. La FA es causada por mutaciones en al

menos uno de los 17 genes diferentes de *FA* (*FANCA* a *FANCC*), aunque se ha cuestionado la patogenicidad de las mutaciones en *FANCM*.⁵ Si bien, se han identificado variantes patogénicas en la menos 22 genes, adicionalmente a los ya mencionados encontramos mutaciones en: *FANCR/RAD51*, *FANCS/BRCA1*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCI/BRIP1*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C*, *FANCP/SLX4*, *FANCC/ERCC4/XPF*, *FANCT/UBE2T*, *FANCU/XRCC2*, *FANCV/REV7*, *FANCW/RFWD3*.^{2,5}

Se han identificado varios diferentes tipos de alelos patogénicos para genes de *FA*, incluidas mutaciones puntuales, grandes deleciones y duplicaciones. Se han descrito correlaciones genotipo-fenotipo para determinados genes de esta enfermedad. Sin embargo, la presencia de malformaciones congénitas en un hermano no significa necesariamente que todos los hermanos afectados tendrán malformaciones congénitas similares.⁵

Cada paciente generalmente tiene solo un gen *FA* que contiene mutaciones bialélicas, por lo que pueden asignarse a los grupos de complementación *FA-A* a *FA-Q*. Un grupo de complementación se define por una <<línea celular de referencia>>, es decir, un linaje de células cultivadas en laboratorio con un genotipo bien estudiado, que no se corrige funcionalmente mediante la fusión con otras células del mismo grupo de complementación, porque ambas células tienen defectos en los mismos genes recesivos y, por lo tanto, no se pueden <<complementar>> o <<corregir>> entre sí.¹⁹

Las células de los pacientes con *FA* se pueden clasificar en grupos de complementación sin saber qué genes defectuosos o mutaciones de ADN porta el paciente. Esto se puede hacer fusionando las células del paciente con las células de referencia para un grupo de complementación en particular, o expresando un cDNA normal <<de tipo silvestre>> para el gen específico que define el grupo de complementación. Esto generalmente se realiza en un laboratorio utilizando vectores virales o plásmidos. Cada grupo de complementación se define por el(los) defecto(s) en ambos alelos, o copias, de un gen *FA* particular.⁷

En el 80 a 90 por ciento de los pacientes con *FA* los genes mutados son *FANCA*, *FANCC* y *FANCG*:⁵

FANCA. Estas mutaciones representan aproximadamente del 60 al 65 por ciento de los casos de Anemia de Fanconi. Se ha identificado más de 200 alelos *FANCA* patogénicos distintos, lo que sugiere que, en la mayoría de los casos, los alelos *FANCA* son exclusivos de las genealogías individuales. Las deleciones intragénicas grandes son comunes, aunque también son frecuentes las mutaciones puntuales, las inserciones/deleciones más pequeñas y las mutaciones de corte y empalme. Se han descrito mutaciones fundadoras para poblaciones específicas. Algunas de las cuales son:

- Delección intragénica en la población afrikáner sudafricana
- Mutación C295T en poblaciones romaníes españolas, quienes tienen la mayor frecuencia de portadores de Anemia de Fanconi en el mundo
- Deleciones del exón 15 y varias otras mutaciones específicas frecuentes en pacientes con ascendencia del norte de África y del Medio Oriente

Otras poblaciones/países en los que se han identificado mutaciones fundadoras son Túnez, Japón, Corea y Brasil.

Las correlaciones genotipo-fenotipo dentro del grupo *FANCA* muestran que en los pacientes con dos mutaciones que conducen a alelos nulos aparecen de forma más temprana anomalías hematológicas, tienen mayor riesgo de desarrollar Síndrome Mielodisplásico (MDS) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA), y supervivencia más corta después del diagnóstico que pacientes con al menos una mutación hipomórfica.

FANCC. Las mutaciones en este gen son responsable de aproximadamente 10 a 15 por ciento de los casos de FA y, se han asociado con un curso hematológico menos grave en comparación con las mutaciones de *FANCA*, menor incidencia de microcefalia congénita y anomalías radiales. Las mutaciones más comunes son *322delG* en el exón *1e/VS4+4A>T* en el intrón 4. La variante *IVS4+4A>T* es especialmente común en judíos Ashkenazi, y esta junto con las sustituciones *Arg548Ter* y *Leu554Pro* en el exón 14 se asocian con más anomalías congénitas y aparición más temprana de anomalías hematológicas que la variante *322delG*.

FANCG. Las mutaciones en *FANCG*, también llamado *XRCC9*, representan aproximadamente el 10 por ciento de los casos de FA. En comparación con las mutaciones en *FANCA* o *FANCC*, las de *XRCC9* se asocian con frecuencias similares de anomalías no hematológicas, pero con citopenias más graves y tasas más altas de Síndrome Mielodisplásico (MDS) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Se cree que la delección *637-643delTACCGCC* en *FANCG* representa una mutación fundadora responsable de más del 80 por ciento de los casos de FA en la población sudafricana negra. La mutación *IVS3+1G>C* en *FANCG* es común en la población japonesa y la *1066C>T* en *FANCG*, en la coreana.

Gen	Locus	Número de Exones	% de Pacientes	Herencia
FANCA	16q24.3	43	60%	AR
FANCB	Xp22.31	10	2	XLR
FANCC	9q22.3	14	14	AR
FANCD1 (BRCA2)	13q12.3	27	3	AR
FANCD2	3p25.3	44	3	AR
FANCE	6p21.3	10	1	AR
FANCF	11p15	1	2	AR
FANCG (XRCC9)	9p13	14	9	AR
FANCI (KIAA1794)	15q25-26	38	1	AR
FANCJ (BRIP1)	17q22.3	20	3	AR
FANCL (PHF9/POG)	2p16.1	14	< 1	AR
FANCM (Hef)	14q21.3	22	< 1	AR
FANCN (PALB2)	16p12.1	13	< 1	AR
FANCO (RAD51C)	17q25.1	9	< 1	AR
FANCP (SLX4)	15p13.3	15	< 1	AR

Gen	Locus	Número de Exones	% de Pacientes	Herencia
FANCC (<i>XPF/ERCC4</i>)	16p13.12	11	< 1	AR

Tabla 1: Genes y productos génicos de la Anemia de Fanconi.

3.2 Inestabilidad Genómica

Los genes FA codifican proteínas que comprenden una red compleja para la reparación de daños en el ADN, vía de reparación de ADN FA/BRCA, y otros procesos celulares, la función principal de las proteínas FA es mantener la estabilidad genómica a través de la reparación/eliminación de los enlaces cruzados entre cadenas de ADN (ICL) (lesiones de ADN en las que las cadenas opuestas de ADN se unen de manera anormal), que interfieren con la replicación del ADN y la transcripción de genes. La vía FA/BRCA, se denomina así ya que varios de sus genes están relacionados con los del cáncer de mama, gen BRCA2 es el mismo que el FANCD2.^{2, 5}

Estos genes se agrupan según su función en la vía de reparación del ADN FA/BRCA como: genes corriente arriba (FANCA, B, C, E, F, G, L, M y T), complejo ID (FANCD2 e I) y corriente abajo (FANCD1, J, N, O, P, Q, R, S, U, V y W).²

3.3 Vía de la Anemia de Fanconi

La vía de la FA es una red bioquímica que ayuda en la reparación del ADN, replicación del ADN y otros procesos celulares. Durante la progresión de la horquilla, la incorporación de nucleótidos y el movimiento de la horquilla de replicación pueden verse obstaculizados por bases dañadas dentro del ADN, complejos ADN-proteína, híbridos ADN-ARN (bucles R) y ciertas estructuras de ADN, como sitios frágiles y G cuádruples.¹⁹

La función principal atribuida a la vía FA es la eliminación de una barrera crítica, el entrecruzamiento entre cadenas de ADN (DNA inter strand crosslink, ICL), que interfiere con la replicación del ADN y la transcripción genética. Las ICL pueden tener un origen exógeno (psoraleno y cisplatino, aldehídos formados después del consumo de alcohol) o endógeno (aldehídos y ácido nitroso) formados como productos de la peroxidación lipídica. Este tipo de enlaces Interfieren con la replicación y transcripción normales del ADN al evitar la separación de cadenas, detener las horquillas de replicación y comprometer la integridad del ADN.^{5, 19}

La vía FA es activada por las ICL durante la fase S. Las ICL son detectadas por la proteína UHRF1 y el complejo FANCM-MHF1-MHF2, que reclutan al heterodímero FANCD2-I y al complejo central FA para la cromatina, respectivamente.¹⁹

Después de su detección, las ICL son reparadas por la vía FA. FANCD2-I ubiquitinado recluta SLX4/FANCP, una proteína de andamiaje para las endonucleasas de ADN MUS81, SLX1 y XPF/ERCC4/FANCC, estas últimas escinden la hebra de ADN contigua a la ICL y generan un aducto de ADN y una ruptura de doble hebra derivada de la ICL. El aducto de ADN es puenteado por el complejo de síntesis de translesión REV1, REV7/FANCV y REV3, mientras que la ruptura de doble cadena derivada de ICL se repara mediante recombinación homóloga. Se requiere la

desubiquinación del complejo FANCD2-I por USP1-UAF1 para el correcto funcionamiento de la vía FA, se desconoce el momento exacto en que esta ocurre. ¹⁹

La formación de ICL conduce a que los productos génicos corriente arriba ensamblen un complejo multicomponente en el sitio dañado, al cual se le denomina complejo central FA y contiene ocho proteínas FA: FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL y FANCM. FANCL actúa como componente catalítico, funciona como una ubiquitina ligasa E3. Esto conduce a la monoubiquitinación (ubiquitinar) del complejo ID, que luego activa los genes corriente abajo, lo que resulta en la reparación del ADN, de la siguiente manera: el complejo central interactúa con FANCT/UBE2T para monoubiquitinar al complejo heterodimérico de FANCD2 y FANCI; el complejo FANCD2/FANCI monoubiquitinado, conocido como complejo ID, se incorpora luego a focos nucleares, donde recluta un complejo de endonucleasa que incluye FANCP y FANCQ, que desengancha el entrecruzamiento aberrante y crea una ruptura de cadena doble (double strand break, DSB) de ADN; proteínas FA corriente abajo codificadas por FANCD1/BRCA2, FANCN, FANCJ y FANCO funcionan a través de la vía de reparación "double strand break" (DSB) del ADN para restaurarlo mediante la reparación por escisión de nucleótidos y la recombinación homóloga durante las fases S o G2 del ciclo celular. ^{2,5}

La vía FA garantiza la fidelidad en la reparación de la ruptura de doble hebra derivada de ICL bloqueando la vía de unión de extremos no homóloga propensa a errores y canalizando la ruptura de doble hebra derivada de ICL a la reparación de recombinación homóloga dependiente de la vía FA. ¹⁹

Además de su papel en la reparación de las ICL, las proteínas FA están involucradas en otras vías de respuesta al estrés, especialmente aquellas que involucran estrés oxidativo. También, interactúan con otras vías de respuesta al daño del ADN, incluidas las proteínas codificadas por los genes de ataxia-telangiectasia (ATM y ATR) y la proteína nibrina del Síndrome de Ruptura de Nijmegen (NBS) codificada por el gen NBN. ⁵ Así mismo, la vía FA está implicada en la estabilidad de la horquilla de replicación, el mantenimiento de la longitud de los telómeros, la citocinesis, y casos específicos de autofagia (como mitofagia selectiva: las proteínas FANCA, FANCF, FANCC, FANCL, FANCD2, FANCS/BRCA1 y FANCD1/BRCA2 parecen contribuir a la limpieza de las mitocondrias dañadas en un papel totalmente independiente de su función en la reparación del daño del ADN nuclear). ¹⁹

Cuando la vía FA se pierde, mutaciones germinales bialélicas en los genes FANCA, FANCB, FANCC, BRCA2/FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, BRIP1/FANCJ, FANCL, PALB2/FANCN, SLX4/FANCP, XPF/FANCQ y UBE2T/FANCT causan FA, el síndrome de insuficiencia de la médula ósea hereditario más frecuente, que se caracteriza por hipersensibilidad a los agentes inductores de ICL. Las mutaciones en los genes BRCA1/FANCS, RAD51/FANCR, RAD51C/FANCO y XRCC2/FANCU provocan un síndrome tipo FA, sin insuficiencia de la médula ósea (BMF) ni predisposición a la leucemia. Se ha identificado, mayor riesgo de cáncer familiar de mama y ovario en las portadoras de mutaciones monoalélicas en los genes FANCD1/BRCA2, FANCS/BRCA1, FANCJ/BRIP1, FANCM, FANCN/PALB2 y FANCO/RAD51C. Se ha demostrado que una fracción

considerable de cáncer de ovario seroso de alto grado, cáncer de mama triple negativo y cáncer de próstata metastásico tienen alteraciones en la vía FA. ¹⁹

Existe consenso acerca de que la falla de la médula ósea (BMF) en pacientes con FA es causada secundaria a la acumulación de daños en el ADN y la activación de la apoptosis en las células madre y progenitoras hematopoyéticas, también se ha detectado un entorno proinflamatorio de la médula ósea, que podría deberse a defectos en la mitofagia mediada por la vía FA. En este escenario, el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa puede contribuir a la apoptosis de las células madre hematopoyéticas FA a través de la activación de la vía apoptótica extrínseca. ¹⁹

3.4 Heterocigotos

Se considera heterocigoto a una persona que porta dos copias diferentes de un gen: una copia normal y una copia mutada. El tipo silvestre se refiere a la copia natural, no mutada de un gen. Se considera que los individuos heterocigotos para mutaciones individuales de FA son portadores asintomáticos, excepto las mutaciones monoalélicas *FANCS/BRCA1* y *FANCD1/BRCA2*, que predisponen al cáncer de mama y de ovario; y como ya se ha mencionado, tanto *FANCB*, como *FANCR (RAD51)*. Los heterocigotos para mutaciones de FA distintas de *FANCB* y *FANCR* no desarrollan insuficiencia de la médula ósea (BMF), aunque en ocasiones tienen anomalías congénitas asociadas con FA y algunos de ellos pueden tener mayor susceptibilidad al cáncer. ^{3, 5, 7}

Los individuos heterocigotos con mutaciones en dos o más genes de *FA* distintos, tampoco desarrollan características clásicas de FA, siempre que estas mutaciones ocurran exclusivamente en genes de *FA* distintos (es decir, no mutaciones heterocigotas compuestas en el mismo gen de *FA*). Se ha planteado la posibilidad de que la herencia conjunta de dos o más mutaciones heterocigóticas de la línea germinal perjudiciales en distintos genes de *FA* pueda aumentar de forma sinérgica la susceptibilidad al cáncer, sin embargo, aún continua estudiándose. ⁵

IV. Etiología de la Insuficiencia de la Médula Ósea (BMF)

Se cree que la insuficiencia de la médula ósea (BMF) en la FA es debida a la deserción prematura y selectiva de las células madre hematopoyéticas (HSC) CD34+, que pueden identificarse incluso antes de la aparición de las citopenias. El mecanismo exacto de la pérdida de células madre hematopoyéticas (HSC) en los individuos con FA no está claro, sin embargo muchos factores dan como resultado la pérdida prematura de células, entre ellos: la reparación defectuosa del ADN que conduce a un mayor daño del ADN y la detención del ciclo celular; niveles aumentados de especies reactivas de oxígeno y citocinas inflamatorias circulantes; y daño excesivo causado por aldehídos reactivos en ausencia de vías de reparación de FA intactas. ⁵

La incapacidad para reparar el daño del ADN dentro en las células madre hematopoyéticas (HSC) fue considerado por algún tiempo, el principal mecanismo responsable del desgaste de estas; sin embargo, la evidencia posterior sugiere que en la

FA el microambiente de la médula ósea, que se altera debido al estrés oxidativo desregulado y la exposición a citocinas inflamatorias, puede contribuir a la insuficiencia de la médula ósea a través de la activación células madre hematopoyéticas (HSC) inducida por estrés crónico. En particular, los aldehídos endógenos pueden afectar a dichas células durante su desarrollo, ya que se ha observado que los pacientes con deficiencia de acetaldehído deshidrogenasa 2 tienen una progresión acelerada de insuficiencia de la médula ósea. Además, se han reportado otros mecanismos que contribuyen al desgaste de las células madre *in vitro* y en modelos animales, entre estos se incluye al aumento en el nivel de citocinas inflamatorias, la reducción de la señalización redox, la respuesta disminuida de la proteína de choque térmico y un acortamiento anormal de los telómeros.⁵

V. Metabolismo Celular en la Anemia de Fanconi

El metabolismo energético juega un papel esencial en la diferenciación de las células madre hematopoyéticas (HSC). En la FA, el daño del ADN se acumula durante la diferenciación de las células madre hematopoyéticas, evento que probablemente esté asociado con la falla de la médula ósea (BMF). Una de las fuentes del daño del ADN es el metabolismo mitocondrial alterado y un incremento asociado del estrés oxidativo.⁶

Se han informado alteraciones en la morfología mitocondrial y déficit en la actividad energética de las células FA. el deterioro en la fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS) en las células FA se contrarresta con un aumento en el flujo glucolítico. Por el contrario, la glutaminólisis aparece más baja con respecto a los controles. En las células FA la glucólisis representa la principal vía de producción de energía, equilibrando la relación NADH/NAD⁺ mediante la conversión de piruvato al lactato. Se han descrito defectos en el metabolismo oxidativo en las células en la Anemia de Fanconi. En particular, se ha reportado un deterioro en el transporte de electrones del Complejo I al III, comprometiendo la principal fuente de energía celular.⁶

Un trabajo en 2017, demostró que un cambio forzado del metabolismo glucolítico a fosforilación oxidativa mitocondrial aumenta el estrés oxidativo de las células FA. Está podría ser la causa del empobrecimiento de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea durante la salida del estado de reposo homeostático. Muestra que el consumo de oxígeno basal en las células FA es menor que el observado en las muestras Wt y FA-corr (corrección genética de las células FA); que la adición de piruvato + malato, que activa la vía a través de los complejos I, III y IV, determina un incremento en el consumo de oxígeno solo en las muestras Wt y FA-corr, lo que confirma que esta vía está alterada en las células FA, y que por el contrario, el incremento del consumo de oxígeno inducido por succinato es particularmente alto en FA en comparación con Wt y FA-corr, lo que sugiere que en esta enfermedad la vía compuesta por los complejos II, III y IV es muy activa, probablemente para compensar el deterioro del Complejo I. También demuestra que el deterioro del metabolismo aeróbico en las células FA no depende de una alteración en el ciclo de Krebs; las actividades de la citrato sintasa, α -cetoglutarato deshidrogenasa y fumarasa son similares en las células FA y en las células Wt y FA-corr, lo que sugiere que las células FA pueden potencialmente llevar a cabo el ciclo de Krebs, pero el

deterioro de la actividad de la fosforilación oxidativa obliga al metabolismo a través de la vía anaeróbica.⁶

Este deterioro de la actividad de la fosforilación oxidativa provoca un estado energético más bajo en las células FA, se demuestra por la relación ATP/AMP reducida. Dicho desequilibrio parece deberse a una menor producción de ATP en lugar de una mayor acumulación de AMP. La corrección genética de las células FA (FA-corr) restauró los niveles normales de ATP, AMP y relación ATP/AMP.⁶

La reducción de la síntesis de ATP y la acumulación de AMP inducen la activación de la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK), un sensor del estado de energía celular, que estimula procesos catabólicos alternativos para generar energía; en el mismo estudio del 2017, se mostró que, considerando la alta concentración de AMP en las células FA, la AMPK aparece hiperfosforilada en las células FA con respecto a las muestras Wt y FA-corr, lo que sugiere que se pueden estimular procesos catabólicos alternativos, como la glucólisis, para proporcionar el suministro de energía en células FA. Evidenció mayor actividad de tres enzimas glucolíticas: hexocinasa (HK), fosfofructocinasa (PFK) y piruvato cinasa (PK), así también de la deshidrogenasa láctica (DHL), ya que, cuando la fosforilación oxidativa está alterada, la lactato deshidrogenasa es la única vía capaz de reciclar el NADH a NAD⁺.⁶

La glutaminólisis representa otra vía metabólica alternativa para producir energía, la glutamina se puede convertir en piruvato, a través de las actividades de las transaminasas, o en α -cetoglutarato, a través de la glutaminasa y la glutámico deshidrogenasa, ambas moléculas involucradas en el metabolismo energético aeróbico. El trabajo en cuestión, encontró que en las células FA la actividad de la glutaminasa y la glutámico deshidrogenasa, las principales enzimas de esta vía, es más bajo en las células FA que en las células Wt y FA-corr, lo que sugiere que no es probable que esta vía participe en el mantenimiento del metabolismo energético en las células FA.⁶

El metabolismo mitocondrial alterado en las células FA se asocia con un aumento del estrés oxidativo. Las células FA muestran una mayor inducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y una mayor producción de malondialdehído (MDA) en comparación con las células Wt y FA-corr. Este estrés oxidativo también está asociado con una significativa despolarización de la membrana mitocondrial (MMD), que afecta la capacidad de las mitocondrias para producir ATP. Con ello se plantea que los medicamentos utilizados para aumentar la fosforilación oxidativa no brindan beneficios a las células FA, pero inducen un aumento del estrés oxidativo y la despolarización de la membrana mitocondrial.⁶

El metabolismo energético en las células FA se apoya principalmente en la glucólisis, porque el metabolismo aeróbico se ve afectado por el transporte de electrones ineficiente a través del complejo I al III. La mejora del metabolismo glucolítico en las células FA no parece satisfacer adecuadamente los requisitos de energía celular, como lo demuestra la baja relación ATP/AMP. Esto probablemente se deba a la baja eficiencia energética de la glucólisis en comparación con la fosforilación oxidativa. Por el contrario, el aumento del flujo a través de la glucólisis es suficiente

para reciclar el NADH a NAD⁺. La actividad mitocondrial siempre se correlaciona con la producción de estrés oxidativo, que aumenta cuando la cadena de transporte de electrones no está acoplado con la síntesis de ATP. ⁶

Las células FA se caracterizan por altos niveles de estrés oxidativo y parecen ser más sensibles a la acción de los oxidantes y los depletores de glutatión (GSH). Ello puede depender tanto del transporte de electrones ineficiente entre el complejo I y el III como de alteraciones en las mitocondrias, que aparecen hinchadas con rarefacción de la matriz. Por lo tanto, se piensa que el alto flujo glucolítico observado en las células FA puede ser un intento estratégico de las células para limitar el estrés oxidativo, ya que cuando el metabolismo celular FA es forzado a fosforilación oxidativa, la relación ATP/AMP y la tasa de respiración no mejoran y aumentan el estrés oxidativo y la despolarización de la membrana mitocondrial. ⁶

Las células madre hematopoyéticas se caracterizan por metabolismo anaerobio, rasgo distintivo para mantener su capacidad de autorrenovación y pluripotencia, y pasar al metabolismo aeróbico durante la diferenciación. La incapacidad de las células FA para utilizar el metabolismo aeróbico como principal fuente de energía sugiere una maduración metabólica defectuosa durante la diferenciación de células madre hematopoyéticas a linfocitos. El aumento del estrés oxidativo en la FA podría ser relevante en las células que intentan un proceso de diferenciación sugiriendo que el *deterioro mitocondrial es una consecuencia del defecto genético de dicha patología*. De hecho, el agotamiento de las células madre se deriva de la incapacidad de las células portadoras de una mutación en un gen FA para corregir el daño del ADN inducido por las células madre hematopoyéticas que salen de la latencia. Esto vincula estrechamente los defectos fenotípicos de la FA con el colapso hematopoyético y el fallo medular (BMF). Un agotamiento significativo de la fracción CD34⁺ observado en pacientes jóvenes con FA sugiere que el defecto en esta enfermedad podría estar asociado con *defectuosos "stemness process"*. ⁶

El mantenimiento de un metabolismo glucolítico es una firma de la condición inmadura de las células madre hematopoyéticas (HSC) FA. La fisiología mitocondrial alterada en la FA es crucial para el agotamiento de las células madre hematopoyéticas (HSC) y está asociada con fallo medular (BMF) y, eventualmente, con la transformación celular. ⁶

Por todo lo anterior, se sugiere que la mejora de la glucólisis en las células FA puede correlacionarse con una activación del <<efecto Warburg>>. ⁶

Efecto Warburg, a finales de la década de 1920, Otto Warburg determinó que las células cancerosas metabolizaban la glucosa de una forma diferente al resto de las células; estas células emplean la glucólisis anaeróbica y fermentación láctica, para obtener energía aún en presencia de oxígeno. Esto podría parecer una incongruencia, ya que las células tumorales requieren altos niveles de energía para poder mantener sus elevadas tasas de proliferación, y es por esto que deberían emplear la vía oxidativa por la que obtendrían más energía en lugar de la glucólisis anaeróbica. Sin embargo, tras una revisión del grupo de Vander Heiden, se determinó que el efecto Warburg no debería analizarse únicamente desde el punto de vista energético, sino además tener en cuenta la demanda biosintética de estas células. La

glucólisis y varias rutas biosintéticas: las rutas de biosíntesis de purinas y pirimidinas se encuentran alteradas en varios tipos de cáncer. De esta forma, se ha podido conectar el efecto Warburg con el metabolismo de lípidos, nucleótidos y proteínas.

20

VI. Presentación Clínica

Esta enfermedad de origen genético, se caracteriza, por falla en la hematopoyesis, predisposición a la malignidad y anomalías físicas.

La presentación clínica de la FA es heterogénea en las manifestaciones clínicas que presenta cada paciente, esta variabilidad ocurre Incluso, intrafamiliar, hasta discordancia entre gemelos monocigóticos; las características fenotípicas se pueden agrupar en cuatro categorías fundamentales: ¹²

- Defectos o anormalidades congénitas (principalmente del radio y del pulgar)
- Endocrinopatías y fallo en el crecimiento
- Manifestaciones o anomalías hematológicas
- Tumores sólidos.

En cuanto a la presentación del primer grupo, en las anomalías físicas, los estigmas dermatológicos más frecuentes son las maculas con pigmentación de la piel (55 por ciento), característicamente encontradas las llamadas manchas “café con leche” o la hiperpigmentación de la piel. Los defectos del esqueleto, como la aplasia del pulgar o del radio, se presentan en 51 por ciento del total de estos pacientes. Dentro de las malformaciones del desarrollo se distinguen la microftalmia y la microcefalia, ambas con una frecuencia del 26 por ciento. Problemas renales estructurales, en un 21 por ciento de los casos, defectos cardíacos en 6 por ciento y gastrointestinales en 5 por ciento, son otras representaciones clínicas relevantes.

El segundo grupo: endocrinopatías, tanto en niños como en adultos con AF, comprende tantas alteraciones hormonales como el déficit de la hormona del crecimiento, lo que conlleva la característica talla baja de estos pacientes, metabolismo anómalo de la glucosa y de la insulina, dislipemias, así como trastornos en las gónadas (hipogonadismo) y osteopenia u osteoporosis entre otros.

Dentro del tercer grupo: manifestaciones o anomalías hematológicas, lo más característico en pacientes FA, es la aplasia medular progresiva. Esta aparece prácticamente en la totalidad de los afectados por esta patología con una edad media de comienzo de 7 años, convirtiéndose por tanto en la primera causa de mortalidad antes de alcanzar la pubertad. Otro problema vital al que se enfrentan los afectados por esta enfermedad, es la elevada propensión al desarrollo de tumores hematológicos (los más frecuentes son: leucemia mieloblástica aguda y síndromes mielodisplásicos) y sólidos, cuya incidencia está marcadamente asociada a la edad.

Por último, en el cuarto grupo: tumores sólidos, los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, y de la zona genital son los más habituales entre los pacientes con FA. Este grupo de tumores podría tener una relación directa con la mayor sensibilidad de los afectados por FA a la infección por el virus del papiloma

humano (HPV), a través de la interacción de una oncoproteína del virus con proteínas pertenecientes a la ruta de Fanconi.

Debido a las anomalías congénitas, cuatro por ciento de los pacientes son diagnosticados durante la primera año de vida; sin embargo, el diagnóstico generalmente se hace entre los seis y nueve años de edad, principalmente debido a síntomas relacionados con anemia, trombocitopenia o leucopenia, malestar general, palidez, sangrados, infecciones recurrentes. El promedio de inicio de la pancitopenia es a los 7 años de edad; a los 20 años, 84 por ciento de ellos presentan neutropenia, y a los 40 años, 98 por ciento. En cuanto al càncer en estos pacientes: hematológico: se reportan alteraciones clonales citogenéticas en 67 por ciento a los 30 años; Leucemia Mieloide Aguda o Síndrome Mielodisplásico en 52 por ciento a los 40 años, también pueden presentar tumores sólidos (inicio en adulto joven): tumores hepáticos, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, esófago, cérvix, vulva.³

El fenotipo en pacientes con FA es, como se mencionó previamente, extremadamente heterogéneo y puede afectar múltiples sistemas.^{3,4}

En cuanto a su clasificación dentro de los distintos grupos de enfermedades, la FA puede clasificarse dentro de algunos grupos de enfermedades:

Síndrome de Falla Medular. Puesto que la característica hematológica primordial es la anemia aplásica, presente en más del 90 por ciento. La pancitopenia se desarrolla entre los cinco y diez años; la primera manifestación es la macrocitosis, posteriormente la trombocitopenia y la neutropenia. Al alrededor del 7 por ciento de los pacientes desarrolla síndrome mielodisplásico.

Síndrome de Inestabilidad Cromosómica. Ya que de manera espontánea se encuentra en sus células una alta frecuencia de aberraciones cromosómicas e hipersensibilidad a agentes que dañan el DNA especialmente a los alquilantes bifuncionales.¹³

En cuanto a la mortalidad de los individuos con FA, como ya se ha comentado con anterioridad, la edad promedio de fallecimiento reportada a nivel global coincide con la nacional, referida en diversos artículos publicados por el Instituto Nacional de Pediatría de nuestro país, que suele ser a los 13 años, por complicaciones hemato-oncológicas. A los 40 años ha fallecido el 81 por ciento. Se espera mayor sobrevivencia con el control de la hematopoyesis, sin embargo, esto conlleva mayor riesgo de incremento de tumores sólidos.

6.1 Anomalías Congénitas

Las malformaciones congénitas son las formas de presentación más características de la FA, ocurren en 60 a 75 por ciento de los pacientes, incluso se han reportado hasta en el 79 por ciento: pero se cree se subestiman puesto que pueden ser sutiles, y muchos pacientes no manifiestan los hallazgos físicos clásicos. Los adultos jóvenes con hallazgos clínicos más sutiles pueden identificarse cada vez más a

partir de la secuenciación genómica. A pesar de la alta frecuencia de malformaciones, menos de 5 por ciento de pacientes son diagnosticados dentro del primer año de vida con base en anomalías congénitas clásicas. Por lo tanto, aunque la presencia de estos hallazgos proporciona una pista importante para el diagnóstico, su ausencia no elimina la posibilidad de FA. ^{2, 4, 5}

Encontrando entre las más frecuentes: ^{2, 5}

- Piel. 40 al 64 por ciento
 - Hiperpigmentación generalizada
 - Áreas hipopigmentadas
 - Pecas grandes
 - Manchas café con leche (37%)
- Crecimiento. 63 por ciento
 - Retardo intrauterino
 - Talla baja. 40 al 60 por ciento
- Craneofaciales
 - Craneosinostosis
 - Microcefalia
 - Frente prominente
 - Facies triangular (cara de pájaro)
 - Hipoplasia de la parte media de la cara
 - Micrognatia
 - Ojos. 20 al 40 por ciento
 - Estrabismo
 - Cataratas
 - Hipo/hipertelorismo
 - Microcórnea
 - Microftalmía
 - Ptosis
 - Pliegues epicánticos
 - Fisuras palpebrales pequeñas, almendradas
 - Defectos del procesamiento visual
 - Oídos. 10 al 20 por ciento
 - Hipoacusia o sordera (generalmente conductiva debido a anomalías del oído medio o canal auditivo atrésico). (11%)
 - Pabellones auriculares prominentes, de implantación baja, rotados
 - Microtía
 - Conducto auditivo pequeño o ausente
 - Ausencia de membrana timpánica
 - Esclerosis de husecillos del oído medio
 - Alteraciones del conducto auditivo
- Otras Alteraciones Esqueléticas. 71 por ciento
 - Esqueleto axial. (25%)
 - Cuello corto o palmeado
 - Columna
 - Espina bífida
 - Fusión vertebral

- Xifosis
 - Agenesia o hipoplasia sacra
- Tórax
 - Ausencia clavicular
 - Deformidad de Sprengel
 - Anomalidades costales
- Miembros superiores. 35 al 50 por ciento
 - Ausencia o hipoplasia de radio (7%)
 - Anormalidad humeral
 - Hipoplasia o aplasia cubital
 - Pulgares flotantes, bifidos, digitalizados, desplazados, ausentes, hipoplásicos, duplicados, supranumerarios, rudimentarios, trifalángicos (35%)
 - Hipoplasia o eminencia tenar plana, clinodactilia, polidactilia, braquidactilia, aracnodactilia, falta del primer metacarpiano (6%)
- Miembros inferiores
 - Enfermedad de Perthes
 - Displasia o luxación de cadera
 - Asimetría de extremidades inferiores
 - Pie equino varo
- Renales y urinarias. 20 al 34 por ciento
 - Riñón en herradura, ectópico, rotado, displásico, hipoplásico o ausente
 - Hidronefrosis
 - Hidrouréter
 - Reflujo
 - Estenosis uretral
- Malformaciones gonadales/genitales
 - Masculino. 16 al 25 por ciento
 - Micropene
 - Hipospadias
 - Pene con cuerda
 - Fusión penoescrotal
 - Fimosis
 - Criptorquidia
 - Testículos no descendidos, atróficos o ausentes
 - Infertilidad
 - Femenino. Menos del 5 por ciento
 - Útero bicorne o mal posicionado, hipoplasia o aplasia uterina
 - Ovarios displásicos o ausentes
 - Atresia o hipoplasia vaginal
 - Fusión o hipoplasia de labios vulvares
 - Hipogenitales
- Cardiopulmonares. 6 al 13 por ciento
 - Cadiopatías congénitas
 - Persistencia del Conducto Arterioso
 - Comunicación Interventricular, Defecto Septal Ventricular
 - Comunicación Interauricular

- Coartación Aórtica
- Situs Inversus
- Estenosis Pulmonar o Aórtica
- Tetralogía de Fallot
- Cardiomiopatía.
- Gastrointestinales. 5 al 14 por ciento
 - Fístula traqueoesofágica
 - Atresia esofágica
 - Atresia intestinal
 - Membrana duodenal
 - Malrotación intestinal
 - Obstrucción intestinal
 - Atresia anal, ano imperforado
 - Atresia de vías biliares
 - Páncreas anular
- Sistema Nervioso Central (SNC). 5 al 8 por ciento
 - Hipófisis anormal
 - Síndrome del tallo pituitario pequeño e interrumpido
 - Microcefalia
 - Hidrocefalia
 - Hipoplasia cerebelosa
 - Ausencia de septum pellucidum/cuerpo calloso
 - Malformaciones arteriales
 - Malformación de Arnold-Chiari
 - Ventrículo único
 - Defectos de tubo neural
- Funcionales
 - Alteraciones Endocrinas. 73 por ciento
 - Disfunción hipotálamo-hipofisiaria
 - Hipotiroidismo
 - Obesidad
 - Dislipidemia
 - Metabolismo anormal de glucosa/insulina
 - Síndrome metabólico
 - Disfunción Gonadal. 65 por ciento
 - infertilidad (50% mujeres, casi 100% en hombres)
 - Oligo o azoospermia
 - Alteraciones de la menstruación
 - Menopausia precoz
 - Preeclampsia
 - Hijos prematuros
 - Osteopenia y osteoporosis. 92 por ciento en mayores de 18 años
 - Retraso del desarrollo, psicomotor o mental. 10 al 16 por ciento

La asociación VACTERL-H (la cual se integra al encontrar tres o más de las siguientes: anomalías vertebrales, anomalías anales, cardiopatía congénita, fístula traqueoesofágica, atresia esofágica, anomalías renales, anomalías de las extremi-

dades, hidrocefalia) está clásicamente asociada a la Anemia de Faconi (FA), reportándola en el 5 al 30 por ciento de los casos, y es particularmente frecuente en pacientes con mutaciones en FANCI, FANCL y FANCB, y menos común en mutaciones FANCD1/BRCA2. ^{2, 5} Se han agrupado otras anomalías identificadas con el acrónimo en inglés: PHENOS (cuatro o más de las siguientes: pigmentación de la piel, microcefalia, microftalmía, anomalías en el sistema nervioso, anomalías otológicas, talla baja) en el 9 por ciento, y ambos juntos en el 4 por ciento. Mientras que el 82 por ciento no presenta ninguno. ²

6.2 Endocrinopatías y Fallo en el Crecimiento

Las personas con FA pueden tener una variedad de trastornos endocrinos. En muchos casos, las anomalías endocrinas resultan de la alteración anatómica del eje hipotalámico-pituitario durante el desarrollo, como el síndrome de interrupción del tallo pituitario y la displasia septoóptica. En otros casos, son consecuencia de la disfunción de órganos específicos, ya sea intrínseca a la enfermedad o como consecuencia de terapias asociadas con el trasplante de células hematopoyéticas (HCT) (por ejemplo: régimen de acondicionamiento, terapia para enfermedad de injerto contra huésped (GVHD)). Algunas de las alteraciones más comunes son: ⁵

- Talla baja. En muchos casos, se debe a la deficiencia de la hormona del crecimiento. Aunque algunos tienen una estatura normal o incluso superior a la media, independientemente del genotipo.
- Hipotiroidismo primario. Más del 60%. Principalmente debido a disfunción tiroidea intrínseca o hipotalámica central, también puede ser por autoinmunidad.
- Disfunción suprarrenal. Casusa por baja secreción de ACTH, generalmente tienen respuesta normal a la estimulación con ACTH exógena.
- Metabolismo alterado de la glucosa. 50%. Como resultado de la disfunción de las células de los islotes pancreáticos.
 - Diabetes mellitus.
 - Intolerancia a la glucosa.
- Mayor riesgo de dislipidemia y otros aspectos del síndrome metabólico.
- Infertilidad. En los hombres, puede ser debido a disfunción gonadal y/o defectos de desarrollo en la formación del tracto genital. En las mujeres, es posible la fertilidad; sin embargo, la insuficiencia ovárica prematura se produce en más del 75%.
- Progresión tardía o anormal de la pubertad.

6.3 Manifestaciones o Anomalías Hematológicas

- Citopenias / Insuficiencia de la Médula Ósea

Las citopenias en la FA, incluyen afección de las tres líneas celulares, sobre todo trombocitopenia, anemia macrocítica, pancitopenia. La falla de la médula ósea eventualmente ocurre en la mayoría de los pacientes, aunque el tiempo puede ser bastante variable. La progresión a pancitopenia puede ocurrir rápidamente después de que se notan las citopenias iniciales o bien tardar meses hasta años en desarrollarse, incluso raramente puede no desarrollarse. ⁵

- Cipotenias

Estas pueden ser leves al momento de la presentación, aunque también pueden desarrollarse más tarde en el curso de la enfermedad si el diagnóstico se basa en anomalías congénitas. El grado de citopenia se puede utilizar para caracterizar el grado de insuficiencia de la médula ósea como leve, moderado o grave. En algunos casos, solo estará involucrada una línea celular (típicamente, trombocitopenia), particularmente en etapas tempranas de la vida. La anemia suele ser macrocítica o bien puede haber macrocitosis sin anemia, la mayoría eventualmente desarrollan anemia sintomática, aunque contrariamente al nombre de <<Anemia>> de Fanconi, la anemia sintomática suele ser la última citopenia grave en desarrollarse. La neutropenia grave y la trombocitopenia a menudo son más problemáticas, puesto que pueden provocar infecciones y hemorragias potencialmente mortales. La trombocitopenia leve a moderada puede diagnosticarse erróneamente como Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI).⁵

- Insuficiencia de la Médula Ósea (BMF)

La insuficiencia de la médula ósea (BMF) se refiere a una deficiencia o deterioro de las células madre hematopoyéticas (HSC), lo que resulta en aplasia de la médula ósea y pancitopenia periférica. Los hallazgos al examinar la médula ósea pueden ser indistinguibles de los hallazgos observados en otras causas de insuficiencia de la médula ósea. El cribado por biopsia de médula ósea puede ser normocelular en algunos de los sujetos diagnosticados con FA en la infancia debido a anomalías congénitas. Al inicio de las citopenias, la médula puede revelar una hipocelularidad severa desproporcionada con el grado de citopenias. En muchos de los aspirados de médula ósea de estos pacientes se observa displasia eritroide, incluidos islotes de eritroblastos hiperplásicos y características megaloblásticas, ello no debe interpretarse aisladamente como Síndrome Mielodisplásico (MDS) en ausencia de otras características displásicas, aumento de blastos o cambios citogenéticos.⁵

Existe un pequeño porcentaje de pacientes en los que no se desarrolla insuficiencia de médula ósea, esto puede ser atribuible a factores genéticos específicos que parecen protegerlos, como las mutaciones FANCD2/BRCA2 bialélicas, estos individuos parecen ser menos propensos a desarrollar insuficiencia de la médula ósea, aunque la alta tasa y la aparición temprana de neoplasias malignas, junto con la corta vida útil en esta población, posiblemente contribuyen a este efecto percibido. Además, hasta una cuarta parte de los individuos con FA pueden desarrollar mosaicismo somático adquirido a través de eventos de conversión de genes (en heterocigotos compuestos), retromutación o incluso deleciones/inserciones compensatorias, que conducen a la corrección del fenotipo de sensibilidad a la ruptura cromosómica. Si bien muchos pacientes pueden tener mosaicismo somático detectable solo en linfocitos, se ha demostrado que los pacientes con mosaicismo en células madre hematopoyéticas (HSC) o células progenitoras tienen un fenotipo de médula ósea mejorado, sin embargo, estos individuos continúan en riesgo de malignidad hematológica y otras complicaciones no hematológicas.^{5, 17}

	Leve	Moderado	Grave
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	< 1, 500/mm ³	< 1, 000/uL	< 500/uL
Recuento de Plaquetas	50, 000 a 150, 000/uL	< 50, 000/uL	< 30, 000/uL
Hemoglobina	≥ 8 g/dL	< 8 g/uL	< 8 g/uL

Tabla 2. Gravedad de la insuficiencia de la médula ósea en la anemia de Fanconi.

- Síndrome Mielodisplásico (MDS) / Leucemia

Estas alteraciones son comunes en las personas con Anemia de Fanconi (FA). Se estima que estos pacientes tienen un riesgo 6, 000 veces mayor que la población general de desarrollar Síndrome Mielodisplásico (MDS) y 700 veces de Leucemia Mieloide Aguda (LMA); siendo esta la neoplasia más frecuente en pacientes con FA (94%) con una incidencia acumulada de **37 por ciento** y edad media de inicio a los 11.3 años. El riesgo de presentar Leucemia Mieloide Aguda (LMA) alcanza una meseta entre los 30 y los 40 años de edad. También tienen riesgo de neoplasias linfoides, como la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y Linfoma de Burkitt, no obstante estas son mucho menos frecuentes. Se han reportado algunos casos en los que un período de hipoplasia de la médula ósea precede al desarrollo de neoplasias malignas hematológicas.^{5,6}

El riesgo de leucemia es aún mayor en pacientes con mutaciones bialélicas en FANCD1/BRCA2, tienen una incidencia acumulada de leucemia del 80% a los 10 años. Como ya se ha mencionado, la mayoría desarrolla Leucemia Mieloide Aguda (LMA), aunque también pueden desarrollar Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células T. Aquellos con mutaciones en BRCA2 que involucran el sitio IVS7 tienen particularmente riesgo temprano de leucemia, la mayoría de ellos desarrolla Leucemia Mieloide Aguda (LMA) a los tres años de edad.⁵

Las anomalías cariotípicas son comunes en pacientes con FA que desarrollan Síndrome Mielodisplásico (MDS) o Leucemia Mieloide Aguda (LMA), entre las que se incluyen: translocaciones del cromosoma 1p, monosomía 7 (pérdida del 7q), ganancias cromosómicas de 1q, 3q y 13q. La amplificación 3q se ha asociado con una supervivencia más corta y mayor riesgo de desarrollar Leucemia Mieloide Aguda (LMA). La pérdida de parte o la totalidad del cromosoma 7 amerita considerar el trasplante de células hematopoyéticas (HCT) antes de la progresión de la leucemia. Con cualquier anomalía citogenética, se justifica una estrecha vigilancia de la médula ósea y hemogramas. Por otro lado, las lesiones citogenéticas comunes en Leucemia Mieloide Aguda (LMA) de novo, como *t(8;21)*, trisomía 8 e *inv(16)*, no se han observado en ninguno de los pacientes con FA.⁵

6.4 Tumores Sólidos

El riesgo de desarrollar una vasta gama de tumores sólidos es 50 veces mayor para pacientes con Anemia de Fanconi (FA) que para la población general, con una edad promedio de presentación a los 30 años. Otros mencionan una edad mucho más temprana con una media estimada de 16 años, en comparación con los 68 años en la población general. En muchos casos de FA de inicio tardío, la malignidad es el hallazgo de presentación. Los tumores sólidos más frecuentes son los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello y del aparato genital femenino.⁵

La incidencia acumulada de tumores sólidos incrementa a medida que los individuos con FA viven más tiempo, gracias a la curación de la falla de la médula ósea con trasplante de células hematopoyéticas (HCT). Si bien, el mismo trasplante de células hematopoyéticas (HCT) puede aumentar el riesgo de tumores sólidos en algunos de estos pacientes, probablemente debido a una combinación de factores entre los que se comprenden: la exposición a agentes que dañan el ADN, radiación en el régimen de acondicionamiento y el desarrollo de la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD).⁵

El riesgo anual de desarrollar un tumor sólido aumenta significativamente con la edad, particularmente en los pacientes mayores de 30 años. Los más comúnmente reportados son: cánceres de células escamosas (SCC) de cabeza, cuello, esófago, ano y región urogenital (49%), tumores hepáticos (23%), tumores renales, tumores cerebrales, cáncer de mama, tumores de células germinales y sarcomas.⁵

A pesar de la alta incidencia de malignidad, los tumores sólidos son raros en la infancia, igual que para leucemia el riesgo incrementa para los pacientes que presentan mutaciones bialélicas en FANCD1/BRCA2, en quienes la probabilidad de al menos una neoplasia es superior al 97% a los siete años de edad. Para los pacientes con estas mutaciones, los tumores cerebrales ocurren en más del 50% a los cinco años de edad (únicamente son superados en frecuencia por la leucemia), los de nueva aparición son raros más allá de esta edad. Otros tumores sólidos asociados a estas mutaciones son: tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma y neuroblastoma.⁵

El papel de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en los sujetos con FA que desarrollan cáncer de células escamosas (SCC) no está claro, es por esta razón que se debe aplicar la vacuna contra VPH a todos estos pacientes.⁵

6.5 Asociación Genotipo-Fenotipo

Algunos han estudiado las relaciones entre la presencia o ausencia de alguna anomalía o grupo de anomalías en pacientes diagnosticados con FA y específicamente en un gen, ubicación en la vía de reparación del ADN FA/BRCA (corriente arriba, complejo ID o corriente abajo) y/o tipo de variante patogénica (producción nula/sin proteína o producción hipomórfica/algo de proteína). Encontrando que los genes asociados a un mayor número de anomalías específicas son FANCD1 y D2; en cuanto a la vía: el complejo ID impulsado principalmente por FANCD2 y corriente abajo; y respecto al tipo de variante patogénica: producción nula de proteína ya sea bialélicas u homocigotas.²

Algunas de las asociaciones genotipo-fenotipo reportadas son:²

- Malos resultados hematológicos debido a citopenia(s) severa(s) y mayor frecuencia de leucemia en pacientes con *FANCG* y en aquellos con variantes bialélicas nulas en *FANCA* en comparación con *FANCC*.
- Anomalías congénitas menos frecuentes en pacientes con *FANCC* en comparación con *FANCA* y *FANCG*.
- Alto riesgo y edad temprana de cáncer en pacientes con variantes patogénicas en los genes corriente *abajo FANCD1/BRCA2* y *FANCN/PALB2*.

La mayoría de los pacientes en cada uno de los grupos de genes *FA* tiene al menos una anomalía. *FANCB*, *D1*, *D2*, *J* y *N* se asocian con anomalías en casi el 90% de los pacientes, de estos la mayor proporción se presentan en *FANCD2* con al menos una anomalía y la menor proporción en los *FANCA*. Por otro lado, una mayor proporción de individuos con genotipo nulo tienen al menos una anomalía en comparación con aquellos con genotipo hipomórfico; se ha observado que más del 75 por ciento de los pacientes con un genotipo nulo dentro de cada gen individual presenta al menos una anomalía (excepto *FANCC*, 40%); y más del 65% de aquellos con un genotipo hipomórfico (excepto *FANCB* en el cual no ha reportado ninguna y *FANCP* con tan solo 33%). Una mayor proporción de sujetos con genotipo nulo en comparación con aquellos con genotipo hipomórfico en *FANCA* y *FANCB* presentan al menos una anomalía; mientras que para *FANCC*, una mayor proporción de pacientes con un genotipo hipomórfico en comparación con un genotipo nulo tienen alguna anomalía. En cuanto a la ruta o vía de la mutación, la presencia de alguna anomalía fue más frecuente en los pacientes con variantes patogénicas en el complejo ID, seguido de los genes corriente abajo y por último los corriente arriba.²

Gen	Modo de Herencia	Trastorno
BRCA1	Autosómica Dominante	Cáncer de mama y de ovario hereditario Cáncer de páncreas Cáncer de próstata
BRCA2	Autosómica Dominante	
BRIP1	Autosómica Dominante	Predisposición al cáncer de mama y cáncer de ovario
ERCC4	Autosómica Recesiva	Xeroderma Pigmentoso (XP)
	Autosómica Recesiva	Fenotipos de Anemia de Fanconi (FA), Complejo Xeroderma Pigmentoso (XP)/Síndrome de Cockayne (CS) o con combinación de Xeroderma Pigmentoso (XP)/ Síndrome de Cockayne (CS)/Anemia de Fanconi
	Autosómica Recesiva	Síndrome Progeroide
FANCA	Autosómica Dominante	Predisposición al cáncer de mama y cáncer de ovario
FANCM	Autosómica Recesiva	Falla espermatogénica; insuficiencia ovárica prematura
PALB2	Autosómica Dominante	Predisposición al cáncer de mama y cáncer de ovario
	Autosómica Dominante	Predisposición al cáncer de páncreas
RAD51	Autosómica Dominante	Movimientos congénitos en espejo (movimientos involuntarios de un lado del cuerpo que reflejan movimientos intencionales en el lado opuesto)
RAD51C	Autosómica Dominante	Cáncer de mama y susceptibilidad al cáncer de ovario
XRCC2	Autosómica Recesiva	Falla espermatogénica; insuficiencia ovárica prematura

Tabla 3. Fenotipos asociados con variantes patogénicas de línea germinal.

VACTERL-H y PHENOS según el gen, vía de reparación del ADN FA/BRCA y tipo de variante patogénica:

La mayor proporción de VACTERL-H solo, se ha reportado en individuos con FANCB y FANCI, y la menor en FANCA y FANCG. En cuanto a PHENOS solo, no se ha asociado con ningún gen. VACTERL-H más PHENOS es más frecuente en pacientes con FANCI y poco común en FANCA. En general, VACTERL-H es más frecuente en genotipo nulo que en hipomórfico. Al menos uno de los dos: VACTERL-H o PHENOS son más frecuentes en genotipo nulo en FANCB e I en comparación con genotipo hipomórfico. VACTERL-H y/o PHENOS son menos frecuentes en pacientes con variantes patogénicas en genes corriente arriba y por el contrario son más frecuentes en las del complejo ID. La mayor proporción de PHENOS se ha observado en sujetos con genotipo nulo en los genes corriente arriba y al menos uno de los dos: VACTERL-H o PHENOS en aquellos con genotipo hipomórfico; mientras que ninguna de las asociaciones se han observado en los genes ID ni corriente abajo. ²

Presencia o ausencia de un tipo específico de anomalía según el gen, la vía de reparación del ADN FA/BRCA y el tipo de variante patogénica:

Análisis de comparación múltiple identificaron asociaciones entre anomalías congénitas específicas y los genes, la ubicación en la vía de reparación del ADN FA/BRCA y el tipo de variante patogénica. Las variantes patogénicas en FANCA, C, G y P no han reportado asociación con la presencia de alguna anomalía específica, por el contrario FANCB y D2 presentaron el mayor número de asociaciones. Las variantes patogénicas en los genes corriente arriba tampoco han presentado alguna asociación específica, mientras que el complejo ID reporta el mayor número de asociaciones y en segundo lugar los corriente abajo. Un genotipo nulo se asoció significativamente con malformaciones renales, microcefalia, talla baja y VACTERL-H. ²

La descripción minuciosa del fenotipo se puede utilizar para identificar grupos específicos de hallazgos, como la facies de FA, una descripción más detallada de las anomalías congénitas específicas que podrían facilitar los diagnósticos tempranos. Una explicación molecular de las diferencias entre los hallazgos físicos característicos entre los diversos síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea puede contribuir a realizar diagnósticos correctos en pacientes que parecen pertenecer a más de un síndrome. ²

VII. Diagnóstico

La precisión en el diagnóstico de FA es crucial y requiere una sofisticada experiencia. ⁸ Generalmente se realiza en la niñez, sin embargo no son raros los retrasos en el diagnóstico, sobre todo debido a las manifestaciones variables de la enfermedad, y es posible que algunos no se diagnostiquen hasta la adultez. Como parte del abordaje diagnóstico debe descartarse o confirmarse la presencia de FA en herma-

nos, al mismo tiempo que se les evalúa como posibles donantes de células hematopoyéticas, para que el paciente no reciba células madre hematopoyéticas de un hermano con FA.⁵

Son comunes los retrasos en el diagnóstico, principalmente en los que no desarrollan insuficiencia de la médula ósea al principio de su curso. La mayoría de los niños se diagnostican entre los seis y nueve años de edad, coincidiendo con el inicio de la insuficiencia de la médula ósea. La edad promedio al momento del diagnóstico es 6.5 años para niños y ocho años para niñas, el tiempo hasta el diagnóstico parece acortarse con una mayor conciencia de la enfermedad.^{2, 3, 5} Hasta el nueve por ciento son diagnosticados después de los 16 años de edad, cuando presentan una neoplasia maligna. El diagnóstico temprano es importante porque permite el tiempo para una evaluación adicional del paciente, mejor control, tratamiento, consejo genético, así mismo permite la identificación presintomática de hermanos afectados y/o posibles donantes de células progenitoras hematopoyéticas.^{1, 5}

Indicaciones para realizar prueba diagnóstica:

El estudio para FA está indicado de manera absoluta y urgente en cualquier niño o adulto joven que cumpla con cualquiera de los siguientes criterios:⁵

- Dos o más citopenias de moderadas a graves persistente durante más de dos semanas y una médula ósea hipocelular (menos de 25% de la celularidad normal) en ausencia de malignidad, terapia citotóxica u otra causa conocida.
 - Recuento absoluto de neutrófilos [ANC] < 1, 000/microL
 - Recuento de plaquetas < 50, 000/microL
 - Hemoglobina < 10 g/dL con recuento absoluto de reticulocitos < 40, 000/microL
- Hallazgos que satisfacen los criterios para la asociación VACTERL-H u otras múltiples malformaciones (como talla baja, manchas café con leche o hipospadias) que están fuertemente asociadas con FA.
- Familiar de un paciente conocido con FA que está siendo evaluado como posible donante para trasplante de células hematopoyéticas (HCT).

También debe realizarse, aunque con menos urgencia, con el fundamento de que el diagnóstico de FA debe establecerse o eliminarse antes de la administración de quimioterapia citotóxica para cáncer o trasplante de células hematopoyéticas (HCT), y los miembros de la familia relacionados deben hacerse la prueba antes de ser considerados como donantes de células hematopoyéticas:²

- Cualquier paciente con citopenia(s) de un solo linaje o de varios linajes sin causa conocida que además tenga una o más malformaciones congénitas fuertemente asociadas con FA.
- Cualquier paciente menor de 40 años diagnosticado con síndrome mielodisplásico (MDS) no atribuible a otra causa genética conocida, radiación o quimioterapia citotóxica previa.
- Cualquier paciente menor de 40 años con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) de novo no causada por otra predisposición germinal conocida y asociada con la siguiente citogenética: monosomía 7, delección 7q, ganancia de 1q, 3q

o 13q. La justificación es que las dosis de quimioterapia y/o agentes citotóxicos administrados como parte del régimen de acondicionamiento para trasplante de células hematopoyéticas (HCT) se reducirían drásticamente en un paciente con FA.

- Cualquier paciente con toxicidad grave inexplicable a los agentes citotóxicos que indique un aumento de la sensibilidad sin otra causa conocida.
- Cualquier niño o adulto joven que desarrolle carcinoma de células escamosas anorrectal o de cabeza y cuello sin exposiciones atribuibles conocidas.
- Familiares de pacientes conocidos con FA que soliciten pruebas genéticas.

Pruebas Dignósticas:

El sello distintivo de la FA es la reparación defectuosa del ADN que da como resultado una sensibilidad extrema a los agentes de entrecruzamiento entre cadenas de ADN. La prueba de laboratorio de cribado para este defecto implica la evaluación de la ruptura cromosómica tras la exposición de las células a diepoxibutano (DEB) o mitomicina C (MMC); esta prueba se realiza en linfocitos T; para ello se prefiere la sangre periférica a la médula ósea como fuente de prueba. En entornos de leucopenia grave, la prueba aún se puede realizar, siempre que el laboratorio de prueba pueda expandir adecuadamente las células en cultivo. Debido a la naturaleza de este ensayo, el tiempo de respuesta para esta prueba generalmente está en el rango de dos a cuatro semanas.⁵

Si la prueba de ruptura cromosómica de los linfocitos es negativa en el contexto de una alta probabilidad de FA previa a la prueba basada en las características físicas, está indicada la *prueba en los fibroblastos cutáneos*. Esta última también es necesaria para los pacientes que ya se han sometido a un trasplante de células hematopoyéticas (HCT).⁵

Si bien la prueba de ruptura cromosómica es bastante sensible para FA, no es del todo específica, ya que existen otras condiciones genéticas raras asociadas con la inestabilidad cromosómica que pueden dar resultados positivos. Las evaluaciones cualitativas de los patrones de ruptura anormal pueden ayudar a distinguir la FA de otros síndromes de inestabilidad cromosómica, incluidas las tasas de ruptura espontánea, el aumento de la ruptura en respuesta tanto a diepoxibutano (DEB) como a mitomicina C (MMC) (más común en FA) frente al aumento de la ruptura a mitomicina C (MMC) sola, siendo esta la última más común en otros síndromes de ruptura cromosómica, aunado a la presencia de características atípicas como figuras de ferrocarril y separación prematura del centrómero, que se observa exclusivamente en las cohesinopatías.⁵

Una alternativa a las pruebas tradicionales de ruptura cromosómica es el *“análisis del ciclo celular mediante citometría de flujo después de la exposición al agente de entrecruzamiento del ADN”*. En esta prueba, las células afectadas que no pueden reparar el daño del ADN sufren una detención del ciclo celular en G2, lo que lleva a un porcentaje mucho más alto de células en G2 en células sanguíneas expuestas a mitomicina C (MMC) de pacientes con FA en comparación con pacientes sin la

enfermedad. Sin embargo, debido a que esta prueba proporciona información similar a la prueba de ruptura cromosómica y no diferencia a la FA de otros síndromes de ruptura, su uso de manera rutinaria es limitado.⁵

La “*inmunotransferencia para la ubiquitinación de FANCD2*” como prueba clínica tiene la ventaja de permitir un diagnóstico rápido, pero la desventaja de pasar por alto a los pacientes con mutaciones de FA corriente abajo de FANCD2, por lo que, tampoco se usa de rutina.⁵

Se recomienda la “*secuenciación del gen FA*” para todos los pacientes con un resultado positivo en la prueba de ruptura cromosómica, por las siguientes razones:⁵

- La identificación del defecto genético confirma definitivamente el diagnóstico y elimina otros trastornos de ruptura cromosómica como causa de la prueba de detección anormal.
- Permite la detección de miembros de la familia con el fin de identificar donantes de células hematopoyéticas, realizar pruebas prenatales y asesoramiento genético, dado que los portadores heterocigotos no tendrán pruebas de ruptura cromosómica anormales.
- Permite la aplicación de medidas de prevención para el cuidado de pacientes individuales de acuerdo a las correlaciones genotipo/fenotipo, por ejemplo: detección de cáncer en heterocigotos para mutaciones con mayor riesgo de tumores sólidos.

Cuando se realiza la secuenciación, en la mayoría de los casos, la prueba inicial debe consistir en la secuenciación de un solo gen de FANCA, que es el más probable que se vea afectado, con reflejo de la secuenciación de los genes asociados a FA restantes a través de pruebas de panel de secuenciación de siguiente generación (next-generation sequencing (NGS)) múltiplex si el gen FANCA es normal. En circunstancias individuales, este algoritmo puede ajustarse, por ejemplo, los pacientes de origen judío asquenazí pueden ser examinados primero para detectar la mutación fundadora IVS4 +4A>T en FANCC, antes de proceder a la prueba NGS, y los miembros de la familia de un individuo con una mutación conocida deben hacerse la prueba de esa mutación.⁵

En situaciones en las que la secuenciación de siguiente generación (NGS) no identifica variantes en los genes de FA o se identifican diversas variantes en distintos genes de FA, la prueba de grupo de complementación se puede usar para definir el subtipo funcional de FA.⁵

Alternativamente, o si la corrección no ocurre con los vectores, se puede realizar un *Western blot para identificar FANCD2 o la proteína FANCD2 monoubiquinada* y, por lo tanto, determinar si el gen FA está mutado 1) Corriente-arriba, lo que implicaría el complejo central necesario para la ubiquitinación de FANCI y FANCD2, o que ocurriría si el propio FANCD2 está mutado y ausente; o 2) Corriente-abajo, lo que implicaría FANCD1/BRCA2, FANCI/BRIP1, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCP/SLX4 o FANCD2/XPF. Las mutaciones en los genes tempranos del complejo central de FA conducen a una sola banda de proteína FANCD2 (D2-S) corta, mientras que las mutaciones en los genes FA tardíos están asociadas

con la monoubiquitinación normal de *FANCD2* y, por lo tanto, tienen ambas bandas de proteínas D2-L (larga) y D2-S. La clasificación de un paciente con defectos en un gen *FA* tardío se puede basar en la hipersensibilidad de las células en la prueba de ruptura cromosómica después de la exposición al agente de entrecruzamiento y el Western blot *FANCD2* normal. Al menos una de las mutaciones en pacientes con *FANCD2* es hipomórfica y está asociada con la función de proteína residual. Por lo tanto, la proteína *FANCD2* residual puede detectarse en transferencias Western blot de todas las células de pacientes *FANCD2* utilizando exposiciones más prolongadas. Los defectos en *FANCD1* están asociados con niveles reducidos de proteína *FANCD2*, aunque se puede detectar la monoubiquitinación de la proteína *FANCD2* residual.⁷

VIII. Diagnóstico Diferencial

En el diagnóstico diferencial de FA se incluye otras causas hereditarias y adquiridas de insuficiencia de la médula ósea (BMF). Las células derivadas de individuos con otros síndromes de ruptura cromosómica también pueden exhibir altas tasas de ruptura cromosómica espontánea.¹⁷

- Anemia Aplásica Adquirida

Es un síndrome de insuficiencia de la médula ósea, como su nombre lo indica, adquirido causado por la destrucción autorreactiva de las células T, de las células madre hematopoyéticas (HSC) y las células progenitoras de la médula ósea. Se desarrolla después de desencadenantes ambientales poco conocidos en individuos susceptibles que a menudo tienen otras manifestaciones de autoinmunidad. Al igual que la FA, los pacientes con Anemia Aplásica Adquirida a menudo se presentan entre los cinco y 15 años de edad con citopenias de múltiples linajes y aplasia de la médula ósea, y el trasplante de células hematopoyéticas (HCT) es una modalidad curativa eficaz. A diferencia de la FA en la Anemia Aplásica Adquirida las pruebas de ruptura cromosómica son normales; además no presentan mutaciones patogénicas en los genes de FA ni anomalías congénitas o rasgos endocrinos característicos de la FA, por el contrario tiene un inicio y progresión más rápidos de las citopenias, y respuesta a la terapia inmunosupresora.

- Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (PNH)

También es un síndrome de insuficiencia de la médula ósea adquirida que generalmente se desarrolla de forma simultánea o posterior a la aparición de Anemia Aplásica Adquirida, en el que las mutaciones adquiridas en el gen *PIGA* dan como resultado el predominio de un clon de células progenitoras hematopoyéticas que carece de anclajes de glicosilfosfatidilinositol (GPI). A diferencia de la FA, los individuos con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (PNH) tienen anemia hemolítica intravascular y extravascular crónica y alto riesgo de trombosis; las pruebas de ruptura cromosómica son normales y no tienen anomalías congénitas asociadas con FA.

- Otros síndromes hereditarios de insuficiencia de médula ósea.

- Disqueratosis Congénita

Los pacientes con Disqueratosis Congénita, a diferencia de los de FA, en el análisis de longitud de los telómeros de los linfocitos de sangre periférica tendrán telómeros muy cortos.

- Disgenesia Reticular

Es un tipo de inmunodeficiencia combinada severa causada por mutaciones en el gen AK2 que también puede estar asociado con la aplasia de la médula ósea. A diferencia de la FA, los pacientes con Disgenesia Reticular desarrollan aplasia de la médula ósea en la infancia asociada con pérdida auditiva neurosensorial y disfunción inmune adaptativa severa.

- Síndrome de Shwachman-Diamond (SDS), Trombocitopenia amegacariocítica congénita (CAMT) y Anemia de Diamond-Blackfan (DBA)

Estas 3 patologías pueden estar asociadas con la aplasia trilineal en la médula ósea, pero generalmente se desarrolla después de un período prolongado de neutropenia aislada (SDS), trombocitopenia (CAMT) o anemia (DBA). La Anemia de Diamond-Blackfan (DBA) es difícil de distinguir en las características clínicas de la FA debido a que también se asocia con VACTERL-H. A diferencia de la FA, los pacientes con estas otras afecciones tienen otras mutaciones genéticas y una prueba de ruptura cromosómica negativa.

- Pancitopenia inducida por fármacos o asociada a infecciones

La pancitopenia transitoria y la hipoplasia de la médula ósea pueden ser causadas por exposición a medicamentos, productos químicos, ciertas infecciones virales, infecciones bacterianas graves y sepsis. Al igual que la FA, estas condiciones generalmente se presentan en la niñez con insuficiencia de la médula ósea, sin embargo, a diferencia de la FA, los pacientes con estas causas de pancitopenia carecen de anomalías congénitas y, en la mayoría, la pancitopenia es transitoria y reversible; en casos raros, la aplasia de la médula ósea por fármacos puede ser permanente. La prueba de ruptura cromosómica negativa.

- Síndromes de ruptura cromosómica raros:
 - Síndrome de Ruptura de Nijmegen (NBS)
 - Síndrome de Bloom (BLM)
 - Ataxia Telangiectasia (ATM)
 - Síndrome LIG4 (LIG4)
 - Deficiencia de NHEJ1 (NHEJ1)
 - Síndrome de Seckel (ATR)
 - Cohesinopatías:
 - Síndrome de Roberts (ESCO2)
 - Síndrome de Ruptura de Varsovia (DDX11)
- Síndrome Mielodisplásico (MDS) de Novo

Los Síndromes Mielodisplásicos (MDS) se definen en las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 como un grupo de neoplasias clonales de la médula ósea caracterizadas por una hematopoyesis ineficaz y manifestadas por displasia morfológica y citopenias periféricas. Pueden surgir de novo o como consecuencia de otro trastorno de la médula ósea; muchos pacientes con FA lo desarrollan secundario en la niñez o adultez temprana. Al igual que la FA y la

Anemia de Fanconi con Síndrome Mielodisplásico secundario, los Síndrome Mielodisplásico (SMD) de novo pueden causar insuficiencia de la médula ósea con citopenias variables, displasia multilineal, anomalías citogenéticas y aumento de blastos. No obstante, a diferencia de la FA o la Anemia de Fanconi con Síndrome Mielodisplásico secundario, el Síndrome Mielodisplásico (MDS) de novo no está asociado con anomalías congénitas, prueba de ruptura cromosómica anormal o mutaciones de FA. Las personas con Síndrome Mielodisplásico (MDS) en las que se está considerando FA deben someterse a pruebas de ruptura cromosómica en fibroblastos de la piel en lugar de células hematopoyéticas, porque las anomalías citogenéticas de la médula ósea asociadas con clones de Síndrome Mielodisplásico (MDS) pueden sesgar los resultados de ruptura cromosómica realizados en linfocitos.

Gen(es)	Trastorno	Modo de Herencia	Ruptura de Cromosomas	Características Clínicas
ATM	Ataxia-Telangiectasia (AT)	Atosómica Recesiva	Las células derivadas de personas con AT pueden exhibir altas tasas de ruptura cromosómica espontánea.	Ataxia cerebelosa progresiva, apraxia oculomotora, coreoatetosis, telangiectasias conjuntivales, inmunodeficiencia, infecciones frecuentes, ↑riesgo de malignidad, hipersensibilidad a la radiación ionizante.
ATR CENPJ CEP152 CEP63 DNA2 NIN NSMCE2 RBBP8 TRAIP	Síndrome de Seckel	Atosómica Recesiva	Puede mostrar ↑ruptura cromosómica con agentes de entrecruzamiento de ADN (MMC, DEB)	Deficiencia de crecimiento, microcefalia con discapacidad intelectual (ID), apariencia facial característica; puede estar asociado con pancitopenia y/o LMA.
BLM	Síndrome de Bloom (BS)	Atosómica Recesiva	Las células derivadas de personas con BS pueden exhibir altas tasas de ruptura cromosómica espontánea.	Grave deficiencia del crecimiento prenatal y posnatal, anomalías inmunitarias, sensibilidad a la luz solar, resistencia a la insulina, alto riesgo de muchos tipos de cáncer que se presentan a una edad temprana.
NBN	Síndrome de ruptura de Nijmegen	Atosómica Recesiva	Puede manifestar ↑ruptura cromosómica con MMC.	Talla baja, microcefalia progresiva con pérdida de habilidades cognitivas, insuficiencia ovárica prematura, infecciones sinopulmonares recurrentes, ↑riesgo de cáncer (especialmente linfoma).
NF1	Neurofibromatosis tipo 1	Atosómica Dominante	No asociado con ↑ruptura cromosómica	Múltiples manchas café con leche, pecas axilares e inguinales, múltiples neurofibromas cutáneos, nódulos de

Gen(es)	Trastorno	Modo de Herencia	Ruptura de Cromosomas	Características Clínicas
				Lisch en el iris, pecas coroides.
RBM8A 2	Síndrome de trombocitopenia y radio ausente	Atosómica Recesiva	No asociado con ruptura cromosómica	Ausencia bilateral de los radios con presencia de ambos pulgares y trombocitopenia que generalmente es transitoria.

Tabla 4. Genes y diagnóstico diferencial de la Anemia de Fanconi.

IX. Tratamiento

El manejo médico de la FA depende del compromiso clínico del paciente. se recomienda seguir un plan en conjunto al paciente hacia un centro especializado de hemato-oncología, donde estará periódicamente bajo vigilancia de los sistemas afectados. También se debe tener en cuenta la evaluación genética en parientes.¹⁴ Las personas con Anemia de Fanconi y sus familias deben ser sensibilizados a los problemas de gastos, la sofisticación y disponibilidad de asesoramiento médico, y el impacto emocional.⁷ Para facilitarlos, se puede considerar el apoyo por medio de: Recursos comunitarios o en línea como padre a padre; participación de trabajo social, y/o enfermería domiciliaria. Es necesario también asegurar la participación adecuada de trabajo social para conectar a las familias con los recursos locales; coordinar la atención para administrar múltiples citas de subespecialidades, equipos, medicamentos y suministros, y evaluación continua de la necesidad de participación en cuidados paliativos.¹⁷

Se requiere atención multidisciplinaria de varias especialidades para identificar otros individuos posiblemente afectados. El tratamiento de la FA, está dirigido a tres niveles fundamentales de la enfermedad: las anomalías físicas, la falla medular y los tumores malignos. Incluye además el uso de factores estimulantes de colonias/citoquinas. En los pacientes con falla medular hereditaria se indican medicamentos que aumentan los conteos periféricos con éxito parcial, sin embargo, pueden aumentar el riesgo de tumores hepáticos. Se han descubierto nuevos fármacos utilizando vectores integradores, que pueden movilizar eficientemente las células madre hematopoyéticas y se están desarrollando procedimientos optimizados para la transducción de estas.¹⁵

Es importante el tratamiento por diversas especialidades médicas y quirúrgicas para un seguimiento y tratamiento adecuados (evaluación auditiva, del sistema endocrino, de problemas del tracto gastrointestinal, y vigilancia del cáncer a largo plazo). La transición de la atención pediátrica a la de adultos, y de la supervisión de los padres al autocuidado, representa desafíos que requieren una gestión cuidadosa.⁷

9.1 Evaluación Inicial

Debe existir una evaluación inicial exhaustiva de las funciones, incluida la hematológica (con morfología de la médula ósea, citogenética e inmunofenotipado) inmunológica, cardíaca, hepática, renal, del tracto urinario, gastrointestinal, auditiva, visual, endocrina (tiroides, tolerancia a la glucosa, función de la glándula pituitaria), gonadal (en sujetos pospuberales) y evaluación esquelética.

Se deben incluir imágenes de resonancia magnética (IRM) del cerebro en el diagnóstico inicial para evaluar la glándula pituitaria y malformaciones cerebrales; la angiografía por resonancia magnética cerebral, es útil para detectar malformaciones vasculares típicas del Síndrome de Moyamoya, que pueden estar asociadas con FA.

La evaluación de los cánceres típicamente asociados, con especial atención a la cavidad oral, es una parte fundamental del estudio inicial.

Se deben realizar pruebas de fragilidad cromosómica (o investigación de mutaciones conocidas) en hermanos y familiares para identificar a otros sujetos potencialmente afectados y para seleccionar donantes de células madre adecuados.

La tipificación del antígeno leucocitario humano (HLA) de los pacientes y sus hermanos también debe incluirse en las primeras etapas posteriores al diagnóstico. En los casos en que no se encuentre un donante HLA idéntico en la familia, la búsqueda debe extenderse a los registros internacionales de donantes. Además, los padres deben tipificarse HLA para posibles donaciones haploidénticas de células madre.¹⁷

Aspecto	Evaluación Primaria	Evaluación Secundaria
Crecimiento	Evaluación del crecimiento; examen por endocrinólogo	Estudios adicionales: niveles de hormona de crecimiento, radiografías de edad ósea
Musculoesquelético	Evaluación clínica de anomalías de extremidades, luxación de cadera, anomalías de cuello/columna vertebral y escoliosis	Derivación al cirujano ortopédico según lo indicado
Ojos	Examen por oftalmólogo	
Genitourinario	Ultrasonido de riñones y tracto urinario	Derivación a nefrólogo, ginecólogo y/o urólogo según lo amerite
Endocrino	Examen por endocrinólogo; pruebas de función tiroidea; IRM cerebral para anomalías hipofisarias	Estudios adicionales: pruebas de tolerancia a la glucosa, lípidos, pruebas de función pituitaria y gonadal
Audición	Evaluación de la audición	Derivación al otorrinolaringólogo o audiólogo según lo amerite
Cardíaco / Vascular	Ecocardiograma; IRM cerebral y angiografía para el Síndrome de Moyamoya	Derivación al cardiólogo según lo amerite

Aspecto	Evaluación Primaria	Evaluación Secundaria
Gastrointestinal	Evaluación urgente con gastroenterólogo y cirugía para aquellos con malformaciones GI obstructivas (atresia esofágica, atresia duodenal o ano imperforado o bifurcado) y/o fístula traqueoesofágica, malrotación intestinal o páncreas anular Evaluación de nutrición/alimentación	Derivación a gastroenterólogo, dietista/nutriólogo y cirujano según lo amerite
Desarrollo	Evaluación del desarrollo (especialmente importante para niños pequeños y niños en edad escolar)	Derivación a neuropsicólogo o pediatra del desarrollo/conductual según lo amerite
Hematología / Oncología	Evaluación por un hematólogo/oncólogo	Hemograma completo, hemoglobina fetal, tipificación sanguínea completa, bioquímica sanguínea (evaluación del estado del hígado, riñones), hierro y aspirado de médula ósea para morfología celular, FISH y citogenética, y biopsia para celularidad. Estudios de extensión según lo amerite. Tipificación HLA de la persona afectada, hermanos y padres
Asesoramiento Genético	Por profesionales de la genética	Informar a las personas y familias afectadas sobre la naturaleza, modo de herencia e implicaciones de enfermedad para facilitar la toma de decisiones médicas y personales

Tabla 5: Evaluaciones recomendadas después del diagnóstico inicial en personas con Anemia de Fanconi.

La inestabilidad genética intrínseca de las células FA significa que la exposición a la radiación ionizante, carcinógenos ambientales y agentes quimioterapéuticos probablemente represente riesgos especiales. En consecuencia, la exposición a rayos X y algunas pruebas o agentes médicos de rutina pueden necesitar limitarse o usarse con mucha cautela; el consumo de tabaco y alcohol, pueden tener graves consecuencias adversas, más que en la población general.⁷

Algunas medidas para prevenir las complicaciones y comorbilidades de los pacientes con FA son: abstinencia de alcohol y tabaco, adecuada higiene oral, vacunación, limitar su exposición al sol y usar protector solar, iniciar la rehabilitación según sea necesario para optimizar los resultados funcionales, psicológicos y vocacionales.⁷

El diagnóstico y los muchos medicamentos que a menudo son necesarios para el tratamiento pueden poner a los pacientes en un riesgo particular de reacciones cruzadas farmacéuticas peligrosas. El médico debe coordinar y monitorear continuamente los medicamentos recetados y los de venta libre que consume el paciente, incluidas las prácticas alternativas.⁷

Debe existir la vigilancia estrecha, de las afecciones a todos los niveles, especialmente para la alta incidencia de carcinoma de células escamosa (SCC), durante toda la vida, incluso después del trasplante.⁷

9.2 Tratamiento de la Falla Medular

El uso de andrógenos como terapia de primera línea, aunque se eliminó en el periodo comprendido entre 1990 y 2000 debido a sus efectos adversos y al impacto negativo en el resultado del trasplante; sin embargo, nuevamente se ha reconsiderando como un medio para retrasar o prevenir el uso de trasplante. También se están desarrollando enfoques que aprovechan los nuevos conocimientos en FA, como el efecto de los aldehídos o el papel de varios moduladores del metabolismo o el estrés oxidativo. Algunos están siendo sometidos a ensayos y pueden convertirse en alternativas terapéuticas en un futuro no muy lejano.⁷

Actualmente, la terapia con andrógenos y el trasplante de células madre hematopoyéticas de donantes alogénicos compatibles siguen siendo las mejores opciones para el tratamiento de las manifestaciones hematológicas asociadas con FA.^{7, 19}

- Andrógenos

Los andrógenos sintéticos se han utilizado ampliamente para el tratamiento de citopenias en pacientes con Anemia de Fanconi (FA). Los efectos beneficiosos de los andrógenos son más pronunciados en los glóbulos rojos y las plaquetas, pero también pueden mejorar los recuentos de neutrófilos. Los mecanismos por los cuales los andrógenos elevan el recuento celular periférico y de la médula ósea en estos pacientes no están claros. Más de la mitad de los pacientes con FA que son tratados con andrógenos responden al menos transitoriamente, aunque un subgrupo de pacientes que responde inicialmente puede volverse refractario con el tiempo; entre 10 y 20 por ciento de los que reciben terapia de andrógenos en dosis bajas continuas nunca necesitarán un trasplante, a menos que se desarrolle Síndrome Mielodisplásico (MDS) / Leucemia Mieloide Aguda (LMA). El tratamiento con andrógenos puede retrasar el trasplante durante meses e incluso años.⁷

Algunas de las ventajas de los andrógenos son: en cuanto al riesgo de mortalidad, el cual es ausente a corto plazo y bajo a largo plazo, y la larga historia de experiencia con su uso.⁷

Considerar la terapia con andrógenos cuando la hemoglobina cae por debajo de 8 g/dL o el recuento de plaquetas cae por debajo de 30, 000/mm. Debido a que no hay evidencia de que los andrógenos puedan prevenir la insuficiencia de la médula ósea, el tratamiento debe comenzar cuando los recuentos sanguíneos descienden

a niveles clínicamente significativos, pero antes de que la médula se quede completamente desprovista de células madre hematopoyéticas para que los andrógenos pueden estimularlas.⁷

Los efectos adversos han sido bien documentados y están relacionados con la dosis absoluta por kilogramo de peso corporal:⁷

- Virilización: acné, crecimiento de vello facial/pérdida de cabello, engrosamiento de la voz, desarrollo de vello púbico, agrandamiento del pene o del clítoris y priapismo.
- Crecimiento acelerado seguido de cierre prematuro de las epífisis y estatura baja en adultos
- Hiperactividad y cambios de comportamiento
- Ictericia colestásica o transaminasemia
- Adenoma hepático o carcinoma hepatocelular. Los adenomas hepáticos asociados con andrógenos pueden desarrollarse con el tratamiento a largo plazo y se deben principalmente a la toxicidad hepática celular de los andrógenos alquilados en 17a (oximetolona, oxandrolona, estanzolol, pero no danazol).
- Peliosis hepática
- Hipertensión
- Contracción/deterioro del desarrollo de los testículos debido a la supresión del eje hipotalámico-pituitario-gonadal.

Debe hacerse todo lo posible para minimizar los efectos secundarios disminuyendo la dosis a la dosis mínima eficaz siempre que sea posible. Tratamiento para las complicaciones por su uso, y de ser necesario cesar su utilización.

El uso de andrógenos para retrasar el trasplante puede estar asociado con los siguientes riesgos:⁷

- No previenen la progresión a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) que, una vez que se desarrolla, puede aumentar significativamente los riesgos asociados con el trasplante.
- Los pacientes serán mayores cuando sea necesario un trasplante, o pueden haber adquirido infecciones virales, lo que será problemático en el momento del trasplante.

El andrógeno más utilizado desde 1961 es oximetolona. La dosis inicial es de 2 mg/kg/día; se pueden requerir hasta 5 mg/kg/día. La mayoría de los pacientes responden dentro de los 3 primeros meses a la dosis inicial con estabilización o aumento en los niveles de hemoglobina o plaquetas. Si se produce respuesta, se recomienda reducir lentamente la dosis diaria, disminuciones del 10 al 20 por ciento cada 3 a 4 meses hasta que se obtenga una dosis eficaz con efectos adversos mínimos. Las mejoras en los niveles de hemoglobina pueden verse antes que las mejoras en los recuentos de plaquetas, y la respuesta de glóbulos blancos pueden ocurrir más tarde o no existir. Si no se observa respuesta después de 3 a 4 meses, en ausencia de otras causas de citopenias como infección viral o bacteriana, se debe suspender la oximetolona.⁷

Otros andrógenos sintéticos también se utilizan en estos pacientes: estanozolol y oxandrolona; sin embargo, tienen fuertes efectos anabólicos y androgénicos.⁷

Hay pocos reportes en la literatura que demuestran que pacientes tanto masculinos como femeninos con FA pueden beneficiarse del tratamiento con danazol, un andrógeno sintético atenuado que produce menos efectos virilizantes que la oximetolona, a dosis inicial de 3.5 a 7.7 mg/kg/día. Se desconoce la eficacia comparativa de danazol versus oximetolona para tratar la insuficiencia medular en pacientes con FA.⁷

No hay datos que respalden el uso de dosis bajas de prednisona para prevenir la toxicidad androgénica. Además, la terapia con prednisona conlleva un riesgo de toxicidad ósea adicional, como necrosis avascular u osteoporosis. Por lo tanto, no se recomienda su uso en pacientes con FA.⁷

Los paciente's que toman andrógenos deben ser monitoreados para detectar tumores hepáticos y someterse a pruebas regulares de función hepática, cada 3 a 6 meses y una ecografía hepática cada 6 a 12 meses. La α -fetoproteína se ha utilizado como marcador temprano de carcinomas hepatocelulares. Si los niveles de transaminasas aumentan de 3 a 5 veces por encima de lo normal, la dosis de andrógenos debe reducirse gradualmente hasta que mejoren los análisis de sangre.⁷

Los adenomas hepáticos pueden resolverse después de suspender los andrógenos, pero algunos pueden persistir durante años después de que finaliza la terapia. No son una contraindicación para el trasplante. Incluso sin factores de riesgo adicionales, pueden ocurrir transformaciones malignas después de años de tratamiento con andrógenos.⁷

Desafortunadamente, la terapia con andrógenos no es efectiva a largo plazo y se ha asociado con neoplasias hepáticas.¹⁹

- Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas (HSCT)

Actualmente, es el único tratamiento curativo para la insuficiencia de la médula ósea (BMF), aunque no cura las complicaciones no hematopoyéticas. Los pacientes con FA generalmente experimentan toxicidad por la quimioterapia y la radiación que se usan en los regímenes estándar de acondicionamiento para trasplantes debido a su defecto subyacente en la reparación del ADN. Se han logrado excelentes resultados para los trasplantes de donantes hermanos compatibles utilizando Fludarabina y regímenes de trasplante modificados. Regímenes para trasplantes de donantes alternativos o no emparentados han mejorado notablemente el resultado.⁷

El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT), en el contexto de FA, generalmente se recomienda como terapia de primera línea para la Insuficiencia de Médula Ósea (BMF), Síndrome Mielodisplásico (MDS) o leucemia. Lo óptimo es la referencia y atención temprana en un centro de trasplante con experiencia en trasplantes en pacientes con FA y con un equipo de consulta multidisciplinario.⁷

El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) consiste en la destrucción de las células madre de la médula ósea de un individuo para que puedan ser sustituidas por las de un donante libre de un efecto que provoca una patología; es el único tratamiento efectivo para el fallo medular pero no cura la enfermedad en otros tejidos. Se han obtenido los mejores resultados en hermanos con Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA) idénticos, con un 65% de supervivencia pero no siempre es posible. Existen estudios en los que los resultados obtenidos indican que la exposición a la radiación durante el trasplante puede aumentar el riesgo de tumores malignos posteriores, por lo que están en estudio alternativas libres de radiación para este procedimiento. ¹⁶

Los mejores resultados del trasplante se han identificado en pacientes jóvenes que aún no han desarrollado complicaciones médicas a causa de la falla medular. No es posible predecir que pacientes progresarán a insuficiencia medular grave y quién no, el trasplante antes del desarrollo de una insuficiencia medular significativa puede someter innecesariamente a un subgrupo de pacientes a insuficiencia medular temprana o tardía. ⁷

Los pacientes en los que se consigue evitar las transfusiones y las infecciones sistémicas, tienden a tener mejores resultados después de HSCT de donante no emparentado. ⁷

Orden de prioridad para el trasplante: sin un donante emparentado compatible 7-8/8, un donante no emparentado adulto compatible 7-8/8 y sangre de cordón umbilical (UCB) compatible 5-6/6. ⁷

En pacientes con FA asociada a citopenia persistente y grave: hemoglobina < 8 gramos/dl, recuento absoluto de neutrófilos < 500/ μ L) y/o plaquetas < 20, 000/ μ L o evidencia de Síndrome Mielodisplásico (MDS) o leucemia, se debe considerar para un trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico siempre y cuando el paciente no sea demasiado mayor, tenga función orgánica adecuada, sin datos de proceso infeccioso activo. ⁷

Se puede considerar trasplante más temprano para pacientes con mutaciones genéticas específicas, que se considera de riesgo alto de progresión rápida a Síndrome Mielodisplásico (MDS) o leucemia, y pueden enfrentar tiempos de supervivencia notablemente más cortos (mutaciones genéticas relacionadas con el cáncer de mama (*BRCA*)). ⁷

Actualmente, se consideran tres de las terapias más prometedoras en este ámbito: terapia génica, terapia con células madre y una combinación de las mismas conocida como terapia génica con células madre. ⁷

En pacientes trasplantados, el riesgo de cáncer suele estar asociado sobre todo con el desarrollo de una enfermedad de injerto contra huésped (EICH) significativa sin una relación clara con ningún régimen de acondicionamiento en particular. ⁷

Aún no se conoce el efecto de los enfoques actuales de trasplante sobre los riesgos relacionados con el trasplante a largo plazo, como mayor riesgo de desarrollo de tumores sólidos. La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) se ha registrado

como un factor de riesgo importante para carcinoma de células escamosas orales.⁷

Algunos pacientes tienen riesgo excepcional de mortalidad relacionada con el trasplante como aquellos con disfunción orgánica grave, 35 años o más, neoplasias malignas o infecciones sistémicas preexistentes, en ellos es preferible primero explorar opciones de tratamiento alternativas, como terapia con factor de crecimiento hematopoyético y andrógenos.⁷

- Otros

La clonación de los genes de FA ha proporcionado nuevos conocimientos sobre su base molecular y ha revidenciado nuevas oportunidades para mejorar la atención; el conocimiento del grupo de complementación o mutación genética permite el curso de la enfermedad en algunos casos, así también puede permitir el potencial uso de la terapia génica. En la actualidad, se estudia la posibilidad de una terapia génica utilizando las propias Células Madres Hematopoyéticas del paciente. La mayoría de estos protocolos de estudio, excluyen a los pacientes con Síndrome Mielodisplásico (MDS), leucemia o aquellos con una alta expectativa de supervivencia, como un paciente con un hermano con compatibilidad HLA de 7-8/8.⁷

Otras alternativas terapéuticas son el uso de factor de crecimiento hematopoyético (como G-CSF), andrógenos o transfusiones crónicas con terapia de quelación de hierro; aquellos considerados de "riesgo alto" para someterse a trasplante pueden ser candidatos para un tratamiento alternativo, por ejemplo los pacientes con carcinoma de células escamosas (SCC) o insuficiencia orgánica pueden.⁷

Trabajos recientes se centra en la terapia génica de células madre hematopoyéticas ex vivo y la reintroducción de las células corregidas en el paciente.¹⁹

Otros intervenciones farmacológicas también parecen factibles, como el uso de metformina o inhibidores de la vía del TGF beta. Se ha demostrado que la inhibición de TGF beta restaura la reparación del daño del ADN y facilita una mejor supervivencia de las células FA.¹⁹

9.3 Tratamiento de las Manifestaciones Clínicas

Aspecto	Tratamiento
Deficiencia de crecimiento	Por endocrinólogo
Anomalías de las extremidades y otras manifestaciones ortopédicas	Por ortopedia Terapia física, ocupacional
Anomalías oculares	Por oftalmólogo

Aspecto	Tratamiento
Malformaciones renales	Por nefrólogo y/o urólogo
Anomalías genitales	Por ginecólogo y/o urólogo
Hipotiroidismo	Por endocrinólogo
Pérdida de la audición	Por otorrinolaringólogo.
Anomalías cardíacas	Por cardiólogo y cirugía
Nutrición	Alimentación suplementaria según sea necesario por sonda nasogástrica o gastrostomía Suplementos de vitamina D
Desarrollo	Intervención temprana, plan de educación individualizado para niños en edad escolar, terapias (de lenguaje, física, ocupacional)
Manifestaciones dermatológicas	Uso de protector solar y protectores contra erupciones Por dermatólogo

Tabla 6: Tratamiento de Manifestaciones en Individuos con Anemia de Fanconi.

Es importante, también considerar alentarlos a participar en deportes adaptados u Olimpiadas Especiales.¹⁷

X. Consejo Genético

Alentar a todas las personas con Anemia de Fanconi (FA) y sus familias, a someterse a asesoramiento genético, el cual debe preferentemente iniciar al momento del diagnóstico y continuarla a lo largo de la vida del paciente. Se recomienda incluir lo siguiente:⁷

- Antecedentes familiares de FA
- Historial de salud y embarazo de la familia
- Proceso por el cual se hereda la enfermedad
- Proceso de las pruebas genéticas
- Opciones reproductivas del paciente o de los padres y las implicaciones familiares
- Toma de decisiones y afrontamiento
- Oportunidades de investigación y grupos de apoyo

XI. Seguimiento

Aspecto	Evaluación	Frecuencia
Crecimiento	Evaluación del crecimiento/alimentación/nutrición	En cada visita a lo largo de la infancia
Escoliosis	examen de columna	

Aspecto	Evaluación	Frecuencia
Estrabismo/ Cataratas	Examen por oftalmólogo	En cada visita a lo largo de la niñez, luego anualmente
Endocrino	TSH y T4 libre 25-hidroxi vitamina D Prueba de tolerancia a la glucosa oral de 2h, niveles de insulina	Anualmente
	Etapa puberal y niveles hormonales	En la pubertad, luego cada 2 años hasta completar la pubertad
Pérdida de la audición	Evaluación de audición	En el momento del diagnóstico y en serie si se expone a medicamentos ototóxicos
Desarrollo	Evaluación del desarrollo	Anualmente durante toda la infancia
Pancitopenia	Recuentos sanguíneos	Cada 3-4 meses mientras esté estable y más a menudo según sea necesario
Mielodisplasia	Aspirado/biopsia de médula ósea para evaluar la morfología y la celularidad FISH y citogenética para evaluar la aparición de un clon maligno	Al menos una vez al año (después de los 2 años) En GCSF, aspiración/biopsia de médula ósea cada 6 meses, si es posible
Disfunción hepática debido a la terapia con andrógenos	Pruebas de función hepática	Cada 3-6 meses
	Examen de ultrasonido hepático para cambios relacionados con los andrógenos, incluidos los tumores	Cada 6-12 meses
Cánceres del tracto genital	Valoración ginecológica de lesiones genitales	Anualmente a partir de los 13 años
	Examen vulvo-vaginal completo y Papanicolaou	Anualmente a partir de los 18 años o con inicio de actividad sexual
	Las lesiones sospechosas del tracto genital deben ser biopsiadas	Cada 3-6 meses en aquellos con antecedentes de lesiones premalignas o malignas
Cánceres orales, de cabeza y cuello	Examen realizado por dentista, cirujano oral o otorrinolaringología	Cada 6 meses a partir de los 9-10 años Cada 2-3 meses en aquellos con antecedentes de lesiones premalignas o malignas
	Nasolaringoscopia	Anualmente a partir de los 10 años de edad, o durante el primer año después del TCMH
	Evaluación para el cáncer de esófago en aquellos con dificultad o dolor al tragar	
Cánceres de piel	Evaluación por dermatólogo	Cada 6-12 meses
FA relacionada con BRCA2	Ultrasonido abdominal, resonancia magnética cerebral	Anualmente a partir del diagnóstico (incluidos los recién nacidos)

Tabla 7: Vigilancia recomendada para personas con Anemia de Fanconi (FA).

XII. Caso Clínico

LHHR escolar femenino de 7 años 8 meses de edad, antecedentes de importancia: madre de 31 años de edad, ama de casa, sana. Padre de 40 años de edad, campesino, sano. 3 Hermanos vivo: 2 masculinos y 1 femenino 3, aparentemente sanos, y un aborto espontáneo al cuarto mes de gestación. Abuelo paterno finado por complicaciones quirúrgicas de litos renales. Tío abuelo por rama materna con polidactilia en mano. Niega otros antecedentes familiares asociados con el padecimiento. Producto de la gesta 2 de padres consanguíneos (tio-sobrina), llevó control prenatal regular, curso normoevolutivo, obtenido por parto de termino, eutócico, atendido por partera, llanto y respiración espontáneos, peso y talla desconoce. Succión normal, marcha independiente a los 16 meses, bisílabos a los 2 años, control de esfínteres 3 años, desconoce restos de neurodesarrollo.

Comienza padecimiento aproximadamente 10 días previos a su ingreso, se refiere inicia con astenia, adinamia, pérdida del apetito, motivo por el cual acuden con facultativo, solicita biometría hemática detectando panitopenia a expensas de anemia grave, trombocitopenia y neutropenia por lo que es referida a hospital de tercer nivel.

A su llegada a nuestra institución, se ingresa e inicia tratamiento de sostén, así como protocolo diagnóstico, encontrando pancitopenia: hemoglobina 4.7g/dL, hematocrito 14.3%, VCM 116.3fL CHCM 32.9, plaquetas 20,000/uL, leucocitos 2,370/uL, neutrófilos 25%(592/uL), monocitos 3%, linfocitos 72, blastos 0%, talla baja (120 cm, Z score -1.01) y características fenotípicas peculiares: microcefalia (perímetro cefálico de 47 cm, menor a percentil 3) facies con discreta ptosis palpebral, hipoplasia medio-facial, tórax y abdomen sin alteraciones aparentes, extremidades superiores con hipoplasia de región tenar bilateral, pulgar izquierdo hipoplásico, desplazado proximalmente, pediculado, genitales femeninos, acordes con edad; ultrasonido abdominal que reportó presencia de riñones en cavidad pélvica, Con todos los datos anteriores se concluye una alta posibilidad de Anemia de Fanconi en la paciente, se solicita estudio confirmatorio el cual consiste en una Inducción de aberraciones cromosómicas con diepoxibutano o mitomicina C, se comenta el caso con el servicio de hematología quien realiza toma de muestra de médula ósea. Como parte del abordaje es valorada por el servicio de cardiología, descartando alteraciones a este nivel; perfil tiroideo dentro de parametros para la edad.

En el Frotis de médula ósea se observa celularidad disminuida, espacios ocupados por almacenes de grasa, escasa células residuales (problema crónico), con celularidad menor al 10%; Tinción de Pas y tricrómica de Masson negativas; se corrobora Anemia Aplásica Congénita.

Permanece hospitalizada por 17 días, durante los cuales se da manejo de soporte, ameritando hemotransfusión de tres concentrados eritrocitarios y una aferesis plaquetaria al mejorar condiciones y no tener criterios de hospitalización se egresa a su domicilio con cita a la consulta externa de Genética y hematología. El objetivo clínico-terapéutico ; al tratarse de una Anemia Aplásica Congénita, cuya médula

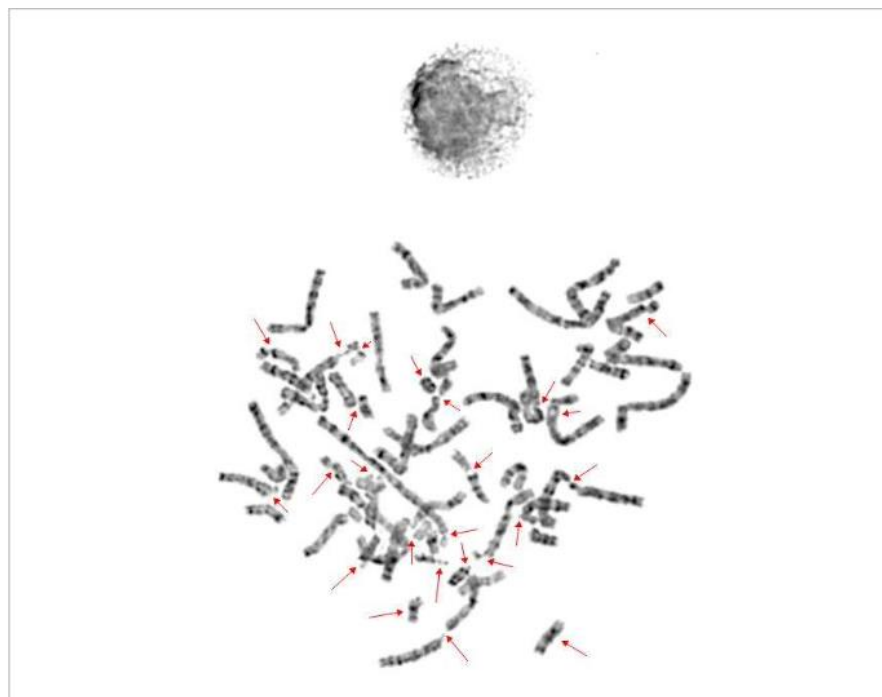
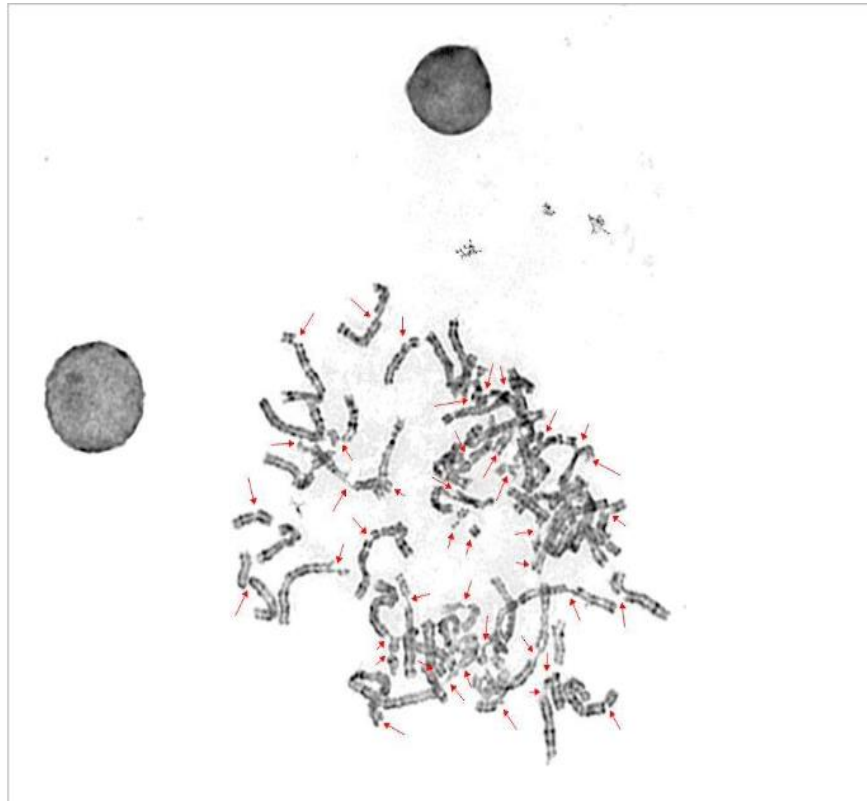
ósea No responde a estimulantes o miméticos hematopoyéticos es dar seguimiento a sus manifestaciones clínicas y envío a otro hospital donde se pueda realizar Trasplante de Médula ósea.

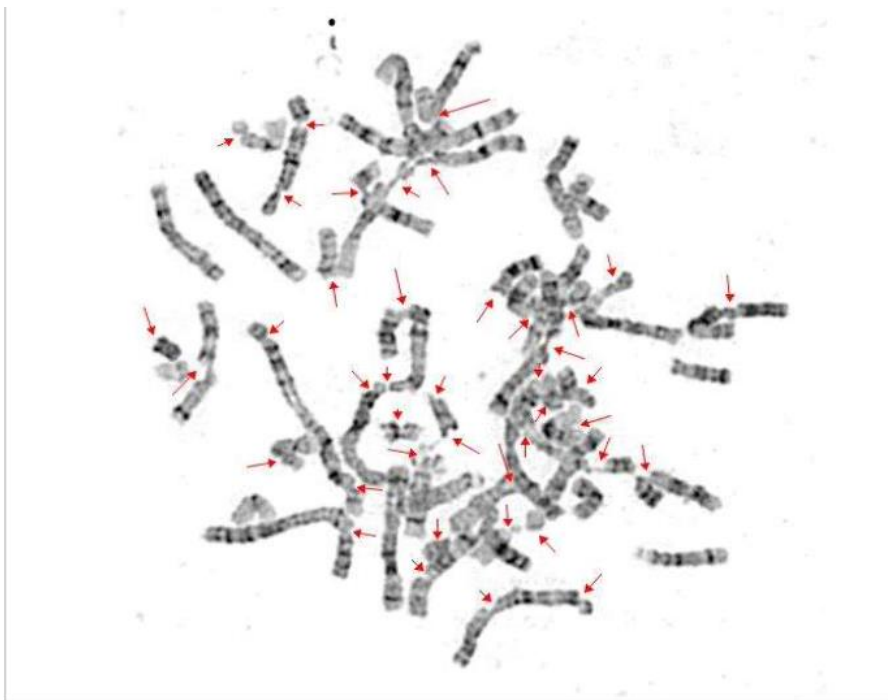
Reporte del Estudio genético: *Positivo para Fragilidad Cromosómica; se indujeron aberraciones cromosómicas con dos concentraciones diferentes de Mitomicina C, todas las metafases analizadas mostraron un rango de 10 a 48 rupturas por metafase, adicionalmente se presentaron metafases con pulverización, endomitosis y endorreproducción, se corrigio con un testigo el cual presentó un rango de cero a cinco rupturas, se analizaron 60 metafases en cada caso. (Imagen 1 a la 7). Con lo cual se corrobora diagnóstico de FA; sin embargo la paciente no acude a consultas de seguimiento hasta un mes después.*

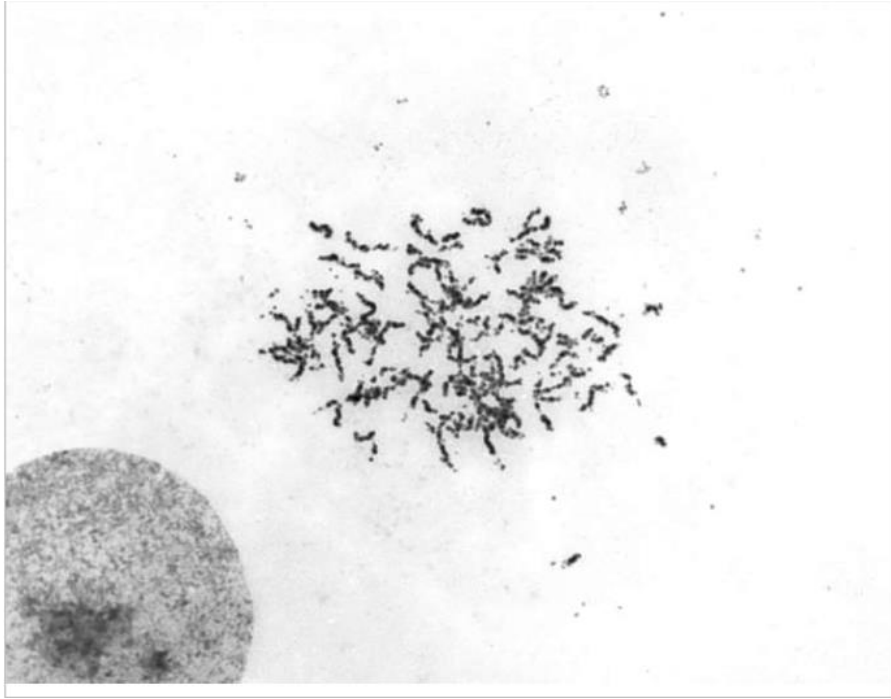
Se presenta el caso a la clínica de FA al Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México (capital del país). La menor no es llevada a sus citas de los servicios programados para su seguimiento. Un mes posterior al egreso, acuden únicamente a la consulta de hematología; ahí se informa el diagnóstico confirmatorio de FA, la naturaleza de la enfermedad y la necesidad de su traslado a la ciudad de México para el tratamiento definitivo. Se explica ampliamente el proceso a seguir y posibles complicaciones del abandono de tratamiento, pese a ello deciden abandonar dicho tratamiento y seguimiento.

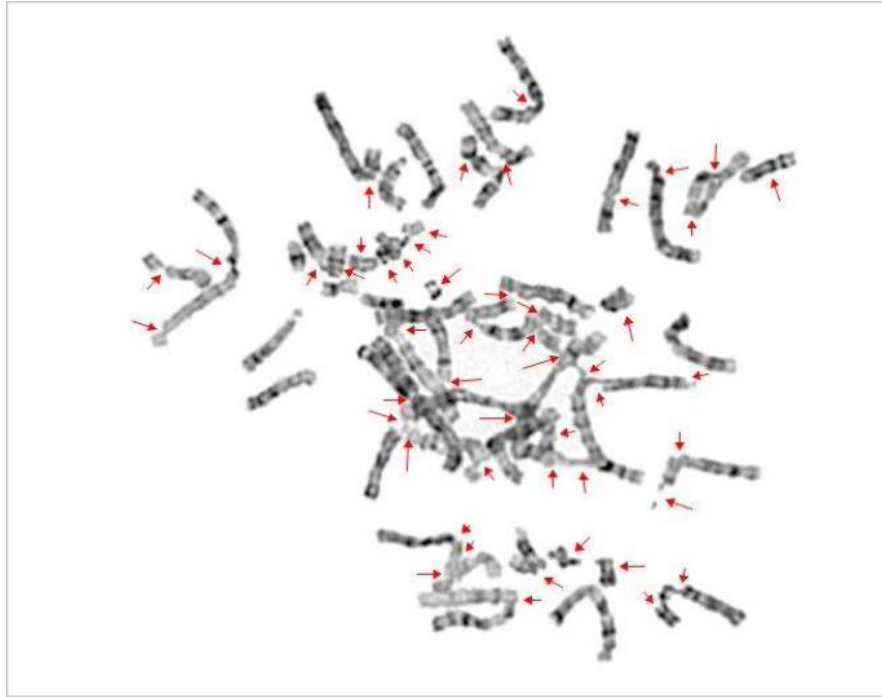
Siete meses posteriores, acude nuevamente a urgencias de la institución por cuadro de una semana de evolución con cefalea, cervicalgia, dolor abdominal, fiebre no cuantificada, astenia, adinamia, disnea progresiva; a la exploración torácica se evidencia soplo cardíaco grado II/VI, laboratorios de ingreso se observa Pancitopenia (anemia grave, trombocitopenia grave, leucopenia con neutropenia severa): hemoglobina 2.7g/dL, hematocrito 8.5%, plaquetas 11,000/uL, leucocitos 2,930/uL, neutrófilos 410/uL, linfocitos 2,080/uL, monocitos 117/uL por lo que se decide su ingreso y se inicia manejo transfusional a base de concentrados eritrocitarios y aféresis plaquetaria se egresa por mejoría clínica al tercer día, se enfatiza sobre la importancia de acudir a seguimiento con hematología y genética, y resto de citas necesarias para adecuado manejo, No acuden y nuevamente abandonan seguimiento hasta la fecha actual.

Imagen 1 - 7. Resultado de fragilidad cromosómica con mitomicina C.









XIII. Comentario

Los hallazgos sugestivos de la exploración física de nuestra paciente, evidencian características fenotípicas peculiares: microcefalia, facies con discreta ptosis palpebral, hipoplasia medio-facial, extremidades superiores con hipoplasia de región tenar bilateral, pulgar izquierdo hipoplásico, desplazado proximalmente y pediculado, talla baja. Las alteraciones en la biometría hemática en las tres líneas celulares indican pancitopenia; mientras que el frotis de médula ósea con celularidad disminuida, espacios ocupados por almacenes de grasa, escasas células residuales con celularidad menor al 10%, tinción de PAS y Masson negativas, son datos de anemia aplásica.

En los estudios de imagen, ultrasonido abdominal reportó riñones en cavidad pélvica. Todos estos datos, aunados al antecedente de consanguinidad, nos llevaron a pensar en una alta posibilidad de FA, lo cual se corroboró con el estudio confirmatorio: Fragilidad cromosómica con mitomicina C.

En estos niños se debe procurar manejo integral y multidisciplinario con el objetivo de propiciar la mejor calidad de vida, fomentar la adecuada participación en todos los ámbitos de su vida, incluyendo la familiar, escolar y comunitaria, así como tratar de prevenir complicaciones, detectar y tratar de manera oportuna infecciones oportunistas y cualquier otra afección que se pudiera presentar. El objetivo principal es favorecer el trasplante de médula ósea como tratamiento definitivo. En este caso, se brindó a la paciente y a su familia diagnóstico integral y manejo multidisciplinario, ofertando trasplante de médula ósea en una institución experta en el mismo, para mejorar las condiciones clínicas, sin embargo, los familiares rechazaron el trasplante y abandonaron el seguimiento.

XIV. Conclusiones

La FA, una enfermedad genética rara -grave, crónica y progresiva- caracterizada por fallo de la médula ósea, lo que condiciona citopenias, episodios infecciosos y hemorragias, así también por las alteraciones en el DNA y una elevada predisposición al cáncer.

Las personas afectadas por esta enfermedad enfrentan dificultades en la búsqueda de un diagnóstico, información adecuada, acceso a atención médica de calidad, apoyo social, enlace efectivo entre hospitales y centros médicos, así como en la integración social, profesional, económica y cultural, y la independencia. Estas dificultades podrían superarse mediante políticas apropiadas.

Es indispensable que el seguimiento clínico sea multidisciplinario para identificar oportunamente el grado de afección y discapacidad, así como las comorbilidades y dificultades asociadas con esta patología.

Los efectos tardíos incluyen las necesidades médicas y todos los cuidados de la persona, es decir carencias neurocognitivas, ansiedad, depresión, retiro social y dificultades para reingresar en la sociedad o escuela. Estas cuestiones de calidad de vida son un componente vital en la evaluación de la salud a largo plazo de todos los pacientes con FA, independientemente de su edad o tipo de terapia recibida.

Aquellos que con diagnosticados durante la infancia con FA y sobreviven hasta la adultez tienen muchas más probabilidades que el resto de las personas de desarrollar neoplasia tanto hematológica como tumores sólidos. El riesgo de tumores sólidos aumenta a medida que las personas envejecen. Las mujeres con FA tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar tumores en los órganos reproductivos que sus congéneres sin esta enfermedad.

El grado y tipo de alteraciones de las personas con Anemia de Fanconi varía, así también el promedio de vida, que es de entre 20 y 30 años. Pero algunos sobreviven 30 a 40 años, incluso y entrados los 50 años. Alrededor del 80% de las personas con FA viven hasta los 18 años de edad o más.

Los avances del tratamiento han mejorado los índices de supervivencia de las personas con FA. El trasplante de células madre hematopoyéticas y de médula ósea es un tratamiento eficaz, para los trastornos de esta índole, siendo necesario tratamiento enfocado para el resto de alteraciones que podrías aquejar a estos individuos. No obstante, sigue habiendo riesgo de padecer algunos tipos de neoplasias hematológicas y de formación de tumores sólidos después de un trasplante de este tipo.

Hay una necesidad urgente de nuevas terapias para pacientes y familias afectadas por la FA, ya que actualmente el único tratamiento eficaz descrito es el trasplante de médula ósea, y este tiene la limitante de únicamente ir dirigido a la Falla Medular, además de estar no exento de toxicidad y riesgos para los pacientes que se someten a este. Es por todo esto que la investigación a este respecto continúa activa.

XV. Bibliografía

1. Hernandez-Martinez, A. (Septiembre de 2018). Anemia de Fanconi. *Med Int Mex*, 34(5), 730-734.
2. Fiesco-Roa Moises O., G. N. (Septiembre de 2019). Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. *Blood reviews*, 37, 1-8.
3. Zhan Sudong, S. J. (2021). Focal point of Fanconi anemia signaling. *International journal of molecular sciences*, 22(23), 1-14.
4. Van-Adrichem Renee, D.-W. V. (Julio de 2019). Scapula alata as presenting symptom of Fanconi anemia: A case for serendipity. *Clinical case reports*, 7(9), 1660-1662.
5. Olson Timothy S., N. P. (2022). Clinical manifestations and diagnosis of Fanconi anemia. 1-36.
6. Cappelli Enrico, C. P. (Junio de 2017). Defects in mitochondrial energetic function compels Fanconi Anaemia cell to glycolytic metabolism. *Biochimical et biophysica acta (BBA) Molecular basis of disease*, 1863(6), 1214-1221.
7. Hays Laura, F. D. (2014). Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management (ed. 4th). *Fanconi anemia reserch found, inc*.
8. Molina Bertha, R. S. (Febrero de 2022). Anemia de Fanconi, Parte 1. Diagnóstico. *Acta Pediatr Mex*, 43(2), 102-128.
9. García-de-Teresa Belinde, R. A. (Diciembre de 2020). Chromosome Instability in Fanconi anemia: From breaks to phenotypic consequences. *Genes (Basel)*, 11(12).
10. Wegman-Ostrosky Talia, S. S. (Febrero de 2017). The genomics of inherited bone marrow failure: from mechanism to the clinic. *British Journal of Haematology*, 117(4), 526-542.
11. Fiesco-Roa Moises O., G.-M. P.-C. (Febrero de 2022). Dismorfología como herramienta clínica para el diagnóstico temprano de anemia de Fanconi. *Acta Pediatr Mex*, 43(2), 129-140.
12. Quincha-Freire V. del R., J.-S. E.-P.-R. (Mayo de 2022). Características clínicas y fenotípicas de la anemia de Fanconi. *RECIAMUC*, 6(2), 79-89.
13. Corrons-Vives Joan L., P.-M. M. (Septiembre de 2018). Anemias raras y fallos medulares hereditarios. *Arbor*, 194(789), 463.
14. Carlo, D. (Mayo de 2017). How I manage patients with Fanconi anaemia. *British journal of hematology*, 178, 32-47.
15. Fiesco-Roa Moises, M.-O. A.-d.-T. (Abril de 2021). Síndromes de falla medular hereditarios: etiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Acta Pediatrica de Mexico*, 42(3), 192-207.
16. Rostami Tahereh, M. S. (Mayo de 2022). Trasplante de células madre hematopoyéticas de intensidad reducida sin radiación con agotamiento de células T in vivo de donantes relacionados y no relacionados compatibles para la anemia de Fanconi: análisis del factor pronóstico. *Hematologia Experimental*, 109, 27-34.
17. Mehta Parinda A, E. C. (Junio de 2021). Fanconi Anemia. Gene Reviews. *Genes Reviews*.
18. Bogliolo Massimo, S. J. (Agosto de 2015). Fanconi anemia: a model disease for studies on human genetics and advanced therapeutics. *Current Opinion in Genetics & Develoment*, 33, 32-40.
19. Rodriguez Alfredo, D. A. (Septiembre de 2017). Fanconi anemia pathway. *Current biology magazin*, 27(18), 996-998.
20. Valenzuela-Vidal, I. (2021). Reprogramación Metabólica en Cáncer. *Encuentros de la Biología*, 23-25. o