

ANEMIA DE FANCONI Un Manual Para Las Familias

Tercera Edición, 2000 Lynn y Dave Frohnmayer

Fanconi Anemia
Research Fund, Inc.

ANEMIA DE FANCONI

Un Manual Para las Familias
y sus Médicos

Tercera Edición

Lynn y Dave Frohnmayer

ANEMIA DE FANCONI

Un Manual Para las Familias
y sus Médicos

Tercera Edición

Lynn y Dave Frohnmayer

Anemia de Fanconi: Un Manual Para las Familias y sus Médicos

por Lynn y Dave Frohnmayer

Edición, diseño, composición, y diseño de portada: Joyce Owen

Derechos de autor © 2000

Primera Edición: abril 1993

Segunda Edición: marzo 1995

Tercera Edición: marzo 2000

Segunda Edición en español: septiembre 1997

Tercera Edición en español: octubre 2001

El contenido de este libro se puede copiar con el permiso de los autores o del publicista. Copias adicionales pueden obtenerse a través del publicista:

Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
1801 Willamette Street, Suite 200
Eugene, Oregon 97401
Teléfono: 541-687-4658 ó 800-828-4891 (Sólo USA)
Fax: 541-687-0548
Correo electrónico: info@fanconi.org
Página web: <http://www.fanconi.org>

Nuestro agradecimiento a Joyce Owen por las muchas horas de su tiempo que ha dedicado a editar, diseñar y preparar la composición de las tres ediciones de este *Manual*. Gracias a Mary Ellen Eiler por su experta ayuda con las correcciones.

Traducción al español: Rosa Fernández
Revisión y correcciones: Maria Luisa Cortés, PhD y Kim Knowlen

Agradecimientos

Los autores son totalmente responsables del contenido de este *Manual*, pero estamos profundamente agradecidos a los siguientes expertos por haber revisado total o parcialmente el manuscrito de la Primera Edición.

Blanche P. Alter, MD, MPH
National Cancer Institute
Rockville, Maryland

Arleen D. Auerbach, PhD
The Rockefeller University
New York, New York

Grover C. Bagby, Jr., MD
Oregon Health Sciences University
Portland, Oregón

John Hansen, MD
*University of Washington and Fred Hutchinson Cancer
Research Center*
Seattle, Washington

Joyce L. Owen, PhD
Directora Emérita
Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
Eugene, Oregón

Nasrollah T. Shahidi, MD (jubilado)
University of Wisconsin Medical School
Madison, Wisconsin



El Fondo de Investigación de Anemia de Fanconi, Inc. se estableció en 1989 para proveer ayuda a las familias con AF y para recaudar dinero para investigaciones científicas. El Fondo publica un boletín informativo dos veces al año, patrocina una reunión de las familias, y provee apoyo a las familias a través de comunicaciones telefónicas, correo electrónico y cartas. El Fondo premia a los científicos con becas para promover la investigación de AF, además de patrocinar anualmente un simposio científico.

Personal

Mary Ellen Eiler, *Directora Ejecutiva*

Suzanne Lauck, *Coordinadora de Apoyo a las Familias*

Nicole Westrich, *Asistente de Servicios de Familias*

Junta Directiva

Barry Rubenstein, *JD, Presidente*

David Frohnmayer, *JD, Vice Presidente*

Ruby Brockett, *Secretaria*

Vicki Anton-Athens, DPM

Deane Marchbein, MD

Robert D. Sacks

Peter von Hippel, PhD

Mike Vangel

Joyce Owen, PhD, *Directora Emérita*

Consejero de la Junta

Lynn Frohnmayer, MSW

Junta de Consejeros Científicos

Grover Bagby, Jr., MD, *Presidente*

Manuel Buchwald, PhD, OC

Richard Gelinas, PhD

Eva Guinan, MD

Hans Joenje, PhD

Christopher Mathew, PhD

Stephen Meyn, MD, PhD

Raymond Monnat, Jr., MD

Maria Pallavicini, PhD

Leona Samson, PhD

Kevin Shannon, MD

Neil Young, MD

Indice de Materias

Introducción	1
Capítulo 1: Definición, Características y	
Diagnóstico de Anemia de Fanconi	4
¿Qué es la Anemia de Fanconi?	4
¿Es la Anemia de Fanconi lo Mismo que el Síndrome de	
Fanconi?	5
¿Cómo se Relaciona la Anemia de Fanconi con Otros	
Tipos de Anemia Aplásica?	5
¿Cómo Se Diagnostica la AF?	6
1. Rupturas Cromosómicas y Otras Pruebas	7
2. Presencia de Defectos Congénitos	8
3. Problemas Que Pueden Aparecer Más	
Adelante	11
4. Diagnóstico por Medio de la Aparición de la Anemia	
Aplásica o Fallo de la Médula Ósea	12
5. Diagnóstico por Medio de la Aparición de	
Mielodisplasia o Leucemia	12
6. Diagnóstico de AF a Través del Diagnóstico de un	
Hermano Afectado	12
¿Cómo se Descubre la Anemia Aplásica en AF?	13
Fallo de la Médula Ósea	14
¿Qué Aprendemos del Recuento Sanguíneo de un	
Paciente con AF?	16
¿Cuándo Se Produce la Anemia Aplásica en la AF?	18
¿A Qué otros Estudios Médicos Deben Someterse los	
Pacientes con AF? ¿Qué Información Debemos Tener	
en Cuenta?	19
Clones Anormales	20
¿Cuál es el Pronóstico de un Paciente con AF?	21

¿Es Posible que una Mujer con AF Quede Embarazada o un Hombre Engendre un Hijo?	21
---	----

Capítulo 2: Tratamientos Para la Anemia de Fanconi 23

Transplante de Médula Ósea para Pacientes con AF	23
1. Hermanos Donantes Compatibles	26
2. Transplante de Sangre del Cordón Umbilical	26
3. Transplante de Donantes No Compatibles	27
Farmacoterapia para los Pacientes con AF	29
Factores de Crecimiento Hematopoyético y la AF	29
Los Genes de AF y el Potencial de Terapia Génica	31
¿Cómo se Relacionan los Genes con los Cromosomas y las Células del Cuerpo Humano?	32
¿Sabemos por Qué los Genes de AF son Defectuosos?	32
¿En Qué Estado se Encuentra la Terapia Génica para AF?	33
Una Nota Sobre los Cánceres de Tumor Sólido	34

Capítulo 3: Estudio Científico Prolongado de la Anemia de Fanconi

¿Cómo Puedo Ayudar a Acelerar el Conocimiento Científico a Largo Plazo de la AF?	35
1. Registro Internacional de Anemia de Fanconi (IFAR por sus siglas en inglés)	36
2. Banco de Muestras de AF del <i>Dana-Farber Cancer Institute</i> y del <i>Children's Hospital en Boston</i>	36
3. Banco de Células de AF en la <i>Oregon Health Sciences University</i>	37
4. Colaboración Internacional Para el Estudio de la anemia de Fanconi	38

Capítulo 4: Haciéndole Frente a la Anemia de

Fanconi	39
¿Cuales son las Reacciones Más Comunes al Enterarse del Diagnóstico de AF?	40

¿Qué se le Debe Decir al Niño con AF Sobre su Condición y el Tratamiento a Seguir?	40
¿Que Ocurre con las Reacciones de los Hermanos y Otros Miembros de la Familia?	41
¿Qué se les Debe Decir a los Demás Parientes?	42
¿A Dónde Puedo Acudir Para Recibir Apoyo Emocional u Otro Tipo de Ayuda?	42
¿Qué Más Puedo Hacer Para Convivir con Este Diagnóstico?	42
Apéndice A: Lista de Verificación Médica Para Familias con AF	
Ellis J. Neufeld, MD, PhD	44
Apéndice B: Reacciones de las Familias al Recibir el Diagnóstico	
Dave y Lynn Frohnmayer	49
Apéndice C: El Papel que Juega el Médico: El Punto de Vista de Una Madre	
Lynn Frohnmayer, MSW	54
Apéndice D: Agentes Tóxicos a Evitar	
Joyce L. Owen, PhD	61
Apéndice E: Células, Cromosomas y Genes	
.....	64
Apéndice F: Información Básica Sobre la Herencia Autosómica Recesiva	
Sandra Grilliot, MS	66
Apéndice G: Diagnóstico Prenatal de la AF	
Susan Olson, PhD	70
Apéndice H: Análisis de las Mutaciones de los Genes de AF Clonados	
Arleen Auerbach, PhD	76
Apéndice I: Análisis de Compatibilidad y Selección de Donantes:	
El Sistema HLA	
John A. Hansen, MD	83

Apéndice J: Transplante de Hermanos Donantes Compatibles para Pacientes con AF Richard E. Harris, MD	93
Apéndice K: Transplante de Donantes no Compatibles para Pacientes con AF Margaret MacMillan, MD y John Wagner, MD	105
Apéndice L: Terapia Génica: Riesgos y Potencial Chris Walsh, MD, PhD	126
Apéndice M: Mosaicismo en la Anemia de Fanconi: Un Ejemplo de Terapia Génica Espontánea Hans Joenje, PhD	133
Apéndice N: El Conducto Gastrointestinal y la AF Sarah Jane Schwarzenberg, MD	136
Apéndice O: Cuidado Dental de Pacientes con AF Elise Bolski, DDS	141
Apéndice P: Control de Hemorragias Nasales y Orales con Amicar® Wayne Rackoff, MD, Richard Harris, MD, Jeff Lipton, MD, y Blanche Alter, MD	144
Apéndice Q: La Ginecología y el Embarazo en las Pacientes con AF Blanche P. Alter, MD, MPH	145
Apéndice R: Malignidades en Pacientes con AF Blanche P. Alter, MD, MPH	147
Apéndice S: Cáncer de Células Escamosas de Cabeza y Cuello Frank Ondrey, MD	151
Apéndice T: Banco de Células AF de <i>OHSU</i> Markus Grompe, MD	155
Apéndice U: Nuevo Centro de Anemia de Fanconi en Boston Alan D'Andrea, MD	160
Apéndice V: Las Principales Familias y Organizaciones AF en el Mundo	165

Apéndice W: Recursos de Apoyo para Familias con AF
..... 169

Apéndice X: Lecturas Adicionales
 Johnson Liu, MD 178

Apéndice Y: Glosario
..... 201

Sobre los Autores
..... 211



Introducción

Este manual contiene información básica en palabras de diario para comprender y hacerle frente a una enfermedad seria conocida como anemia de Fanconi (AF).

El diagnóstico inicial es siempre chocante. Una vez se acepta esta realidad, las familias, los amigos y hasta los médicos de los pacientes con FA comienzan una búsqueda de información fidedigna, la cual puede extenderse por meses. Las familias tienen además una reacción emocional al recibir éste pronóstico inexorable. Sienten ira comprensible, negación, sufrimiento, culpa y alejamiento. Como padres de niños con AF, conocemos personalmente cada una de estas reacciones.

Este manual contiene respuestas claras a preguntas comunes. Incluimos información técnica en varios de los apéndices. Estamos profundamente agradecidos a los investigadores, médicos y otras familias por las experiencias que han compartido para ayudar a nuestro grupo a lo largo y ancho del mundo.

Muchas palabras médicas, especialmente aquellas de origen latino o griego, confunden a las familias. Las palabras técnicas pueden ser un gran obstáculo para poder comprender la AF y para sus consultas con los médicos. En nuestro texto definimos muchos términos confusos. Además incluimos un glosario de términos médicos y científicos que posiblemente lean o escuchen. (Véase Apéndice Y). Las palabras escritas en tipo **negrita** están definidas en el glosario.

Este manual es el resultado de muchas horas de investigación y consulta, y años de experiencia. Se ha escrito por laicos para laicos. No somos doctores, pero seguimos de cerca el progreso diario del estudio científico de

la AF. *La información médica incluida aquí se debe consultar siempre con su médico de familia.* Si usted tiene preguntas relacionadas con algún tratamiento o pronóstico, consulte con su médico o con un especialista apropiado. El Fondo de Investigación de Anemia de Fanconi (FARF por sus siglas en inglés) publicó recientemente *Fanconi Anemia: Standards for Clinical Care (Anemia de Fanconi: Pautas para el Cuidado Clínico)*, un manual para médicos. Hay copias disponibles en la oficina del FARF (en inglés).

No se asombre si encuentra que hay reconocidos expertos en desacuerdo con el contenido. Puede que lean o escuchen opiniones médicas contradictorias. Éste es un problema muy corriente, incluso en las enfermedades más comunes. Pero la AF es una enfermedad huérfana poco común. Se sabe poco sobre los procesos biológicos que amenazan a los pacientes con AF. Los médicos deben recibir con agrado sus preguntas. Puede que muchos les sugieran buscar una segunda opinión.

Sabemos cuán seria es esta enfermedad. La AF se ha llevado demasiadas vidas. No hacemos promesas exageradas y no ofrecemos falsas esperanzas de una cura instantánea. Pero el progreso científico relacionado con la AF en la última década ha sido rápido y alentador. Aún al momento de publicarse este manual, nuevos desarrollos en estudios genéticos y terapias avanzadas pueden hacer que esta información sea obsoleta. Bienvenido sea este progreso.

Dedicamos este manual a la memoria de los niños y jóvenes que injustamente sucumbieron a la AF antes de llegar a realizar su gran potencial. También a los médicos y los investigadores que trabajan arduamente para comprender, dar tratamiento y curar esta detestable aflicción.

Esperamos que este manual ayude a las familias en su propia

lucha. Únanse a nosotros, si es posible, en un esfuerzo activo para buscar tratamientos efectivos, obtener fondos para investigaciones médicas y para encontrar la cura de esta enfermedad.

Dave and Lynn Frohnmayer

Marzo, 2000.



Capítulo 1

Definición, Características y Diagnóstico de Anemia de Fanconi

¿Qué es la Anemia de Fanconi?

El pediatra Zueco Guido Fanconi fue el primero en describir la anemia de Fanconi (AF). En 1927, el doctor Fanconi publicó sus observaciones clínicas sobre dos hermanos que habían heredado varias anomalías físicas y quienes además mostraban fallo de la médula ósea. Estos niños sufrían de una grave **anemia aplásica**. Sus sistemas sanguíneos no eran capaces de combatir las infecciones. Además, como resultado de la anemia, padecían de fatiga crónica. Sufrían de hemorragias espontáneas debido al descenso en su nivel de plaquetas.

Gracias a las investigaciones se ha determinado que:

- AF es una de las múltiples anemias hereditarias mortales.
- Ambos padres tienen que ser portadores del gen **recesivo**, de AF para que el niño nazca con esta enfermedad. Si ambos padres son portadores del gen recesivo, cabe la posibilidad de que uno de cada cuatro hijos herede la enfermedad. Los científicos identifican este patrón de herencia como autosómico recesivo (Véase Apéndice F).
- Los pacientes con AF pueden presentar diversas anomalías congénitas que varían de insignificantes a serias. Estas anomalías pueden afectar a cada uno de los importantes sistemas del cuerpo. Otros pacientes con AF no muestran problemas obvios excepto el fallo último de

la médula ósea.

- Los pacientes con AF tienen una alta incidencia de leucemia. (18%—20%)
- Los pacientes con AF tienen una incidencia de cáncer mucho más alta que el resto de la población.
- Los estudios de laboratorio muestran que los cromosomas de las células de los pacientes con AF sufren rupturas y translocaciones fácilmente. Los científicos no comprenden la razón de las rupturas cromosómicas, pero pueden utilizar esto como una forma de diagnóstico para esta enfermedad.

El estudio de los genes de AF y las proteínas que producen puede ayudar a los científicos a comprender el defecto básico de la AF.

¿Es la Anemia de Fanconi lo Mismo que el Síndrome de Fanconi?

No. “El Síndrome de Fanconi” es una rara y seria aflicción de los riñones que ocurre mayormente en la niñez. En este síndrome, se pierden varios nutrientes y sustancias químicas importantes en la orina. Esto puede causar fallos en el desarrollo, retraso del crecimiento corporal y anomalías esqueléticas tales como el raquitismo.

Los pacientes con AF pueden nacer con riñones anormales y tener problemas de crecimiento, pero el tratamiento para la anemia de Fanconi y el síndrome de Fanconi son muy diferentes. No se deben confundir estas enfermedades la una con la otra.

¿Cómo se Relaciona la Anemia de Fanconi con Otros Tipos de Anemia Aplásica?

Los científicos dividen las anemias aplásicas en dos

categorías: anemia aplásica “adquirida” y “hereditaria” (genética).

Las causas de la anemia aplásica “adquirida” pueden ser la exposición a radiación en exceso, sustancias químicas tóxicas, ciertas drogas, infecciones y un sinnúmero de agentes en el medioambiente que dañan a la médula ósea. En muchos de los casos de anemia aplásica adquirida, no se descubre nunca la causa específica. Estos casos se conocen como “anemia aplásica idiopática”. La anemia de Fanconi es una anemia “hereditaria”. Es una de las raras condiciones genéticas que se convierten en anemia aplásica.

Nadie aún ha podido explicar por qué los pacientes con AF desarrollan fallo de la médula ósea. Esto sólo se podrá comprender cuando se hayan aislado y estudiado los genes de AF. Sin embargo, estudios científicos muestran que casi todos los pacientes con AF eventualmente sufrirán fallo de la médula ósea.

Algunos científicos creen que la interacción entre los factores tóxicos ambientales y la vulnerabilidad genética del paciente con AF contribuyen a la anemia aplásica. Véase el Apéndice D para sugerencias de como disminuir la exposición a estas toxinas.

¿Cómo se Diagnostica la AF?

Los científicos creen que la anemia de Fanconi no se diagnostica suficientemente. La razón es obvia: la AF se presenta la primera vez en formas diferentes. Algunos bebés reciben el diagnóstico al nacer. Otros niños pueden crecer y convertirse en adultos antes de que se descubra que están afectados por la AF. Indudablemente, algunos pacientes con AF nunca serán diagnosticados correctamente. Se están haciendo esfuerzos para informar

a médicos de varias especialidades sobre el tipo de síntomas y señales que pueden indicar la presencia de AF.

1. Rupturas cromosómicas y otras pruebas

Hoy en día, la prueba más común para diagnosticar la AF es una prueba sanguínea, en la cual se combinan los **linfocitos** (un tipo de glóbulo blanco) con agentes químicos, tales como el **diepoxibutano (DEB)** o la **mitomicina C (MMC)**. En el laboratorio, los cromosomas de las células de AF muestran rupturas y translocaciones después de ser expuestos a estos agentes destructivos; los cromosomas de las células normales son más estables. Si los resultados de la prueba de ruptura de linfocitos son negativos, pero el paciente exhibe otros síntomas de AF, se deben examinar las células de la piel (fibroblastos). La sangre de algunos pacientes contiene una mezcla de células normales y células de AF. Véase el Apéndice M sobre el mosaicismo.

El procedimiento llamado “análisis por citometría de flujo” detecta una cierta anomalía en el ciclo de la célula. Esta anomalía se encuentra en las células de AF, pero no en células normales.

En los casos en los cuales ya se ha descubierto el gen de AF y la mutación específica de la familia es conocida, los científicos pueden además examinar las células del paciente en busca de mutaciones del gen de AF.

Científicos altamente especializados pueden confirmar casos en los que se sospecha AF, usando estas pruebas en laboratorios que cuentan con los equipos necesarios. Es absolutamente esencial establecer el diagnóstico de la AF basándose en estas pruebas de laboratorio, ya que el cuadro clínico de muchas otras enfermedades es muy parecido al de la AF.

Por lo menos uno de estos estudios se debe hacer a los hermanos del paciente con AF. Aún cuando aparenten estar sanos, los hermanos y hermanas también pueden tener la enfermedad. Si su familia está considerando un trasplante de médula ósea de un miembro de la familia, es *crucial* que haga la prueba de rupturas cromosómicas en los posibles donantes además de hacer las pruebas de compatibilidad de tejidos.

Se puede diagnosticar la AF incluso antes de que nazca el niño. El diagnóstico se basa en tomar una **muestra de las vellosidades coriales (CVS)** entre las 10 y 12 semanas de embarazo o haciendo una **amniocentesis** entre las 15 y 17 semanas de embarazo (Véase Apéndice G).

2. Presencia de defectos congénitos

La mayoría de los pacientes AF presentan defectos congénitos. Estos defectos pueden afectar a cualquier sistema del cuerpo. El número de defectos o “anomalías” es variable. No parece existir forma de predecir los tipos



"Aún hay mucho que no sabemos."

del *Rotarian Magazine*, Diciembre 1988

de anomalías, aún en las familias donde más de un hijo padece de AF. Debido a la gran variedad de características clínicas, los médicos usualmente se refieren a la naturaleza “heterogénea” de la AF.

Entre los defectos congénitos más comunes se hallan los siguientes:

- *Baja estatura:*

Esta característica es muy común y chocante. Un experto ha llegado a la conclusión de que cerca del 50% de los pacientes con AF se encuentran por debajo del percentil tres en estatura.

- *Anomalías del pulgar y del antebrazo:*

Se supone la AF cuando un niño nace ya sea mostrando anomalía, ausencia o presencia de más de un dedo pulgar en la mano, o cuando hay ausencia o anomalía del radio (hueso del brazo). Estas condiciones son descritas en la literatura científica como “ausencia o hipoplasia del pulgar o pulgares trifalángicos o bifidos” e “hipoplasia o ausencia del radio”.

- *Anomalías esqueléticas adicionales:*

Aproximadamente una quinta parte de los pacientes con AF sufren de una gran variedad de defectos del esqueleto, tales como anomalías congénitas de las caderas, malformaciones de la espina dorsal, escoliosis y anomalías de las costillas.

- *Problemas renales:*

Algunos pacientes con AF nacen faltándoles un riñón o tienen los riñones malformados o unidos. Alrededor de una cuarta parte de los pacientes con AF tienen estos problemas referidos en la literatura como “malformaciones

renales estructurales”.

• *Pigmentación:*

Muchos de los pacientes con AF desarrollan manchas *café-con-leche*, las cuales son como lunares (más grandes que las pecas) con mayor pigmentación de la piel. O pueden tener una condición llamada “hiperpigmentación cutánea” en todo el cuerpo o en partes del cuerpo dándoles la apariencia de bronceado de sol.

• *Cabeza u ojos pequeños:*

Los pacientes con AF pueden tener la cabeza o los ojos más pequeños de lo normal, características que se conocen en la literatura como “microcefalia” y “microftalmia”.

• *Retraso mental:*

Algunos niños con AF son mentalmente retrasados, aunque no es algo tan común como fue descrito inicialmente en la literatura de AF. Sin embargo, son comunes los problemas de aprendizaje sin que haya retraso mental.

• *Bajo peso al nacer y problemas de desarrollo:*

Varios casos de AF han sido detectados cuando los padres han recurrido a los médicos buscando consejo, ya que el niño nació pesando poco y no crece ni se desarrolla como debe ser.

• *Anormalidades del conducto gastrointestinal:*

Algunos pacientes con AF nacen requiriendo cirugía de inmediato para corregir serios problemas del estómago, esófago o intestino. Los expertos afirman que un gran número de pacientes con AF tienen problemas del sistema

digestivo, incluyendo disminución del apetito, aún cuando no muestran defectos internos obvios (Véase Apéndice N).

• *Defectos del corazón:*

Algunos pacientes con AF nacen con defectos del corazón, usualmente en los tejidos que separan las cavidades del corazón.

Ésta es una lista incompleta de defectos congénitos que nos sirve para establecer el diagnóstico de AF. A cada célula y cada órgano del paciente con AF puede faltarle la contribución de una función genética esencial. Como consecuencia, esta enfermedad puede afectar a muchos de los sistemas del cuerpo.

3. Problemas que pueden aparecer más adelante

• *Anomalías sexuales en los pacientes con AF:*

Los pacientes con AF del sexo femenino, comúnmente se retrasan en el comienzo de la menstruación, tienen periodos irregulares y menos fertilidad. También comienzan la menopausia temprano, a veces a los 30 años. A los pacientes con AF del sexo masculino, a menudo no se le desarrollan los órganos sexuales (hipogonadismo) y pueden tener disminución en la producción de semen y problemas de fertilidad (Véase Apéndice Q).

• *Cánceres de tumor sólido:*

Los pacientes con AF, especialmente los que pasan la edad de 20 años, tienen gran tendencia a desarrollar cáncer de cabeza, cuello y esófago. Las mujeres tienen gran tendencia a desarrollar cáncer del sistema reproductivo (Véanse Apéndices R y S).

4. Diagnóstico por medio de la aparición de la anemia aplásica o fallo de la médula ósea

En muchos de los pacientes, el primer indicio de AF es la presencia de anemia aplásica, condición en la cual la médula ósea no produce suficientes glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas para proteger el cuerpo y permitir que el paciente se desarrolle bien.

5. Diagnóstico por medio de la aparición de mielodisplasia o leucemia

En un pequeño número de casos, la presencia de AF se detectó cuando el paciente desarrolló el síndrome **mielodisplásico**. El diagnóstico, a través de un examen de la médula ósea, describe la producción, maduración y apariencia anormal de las células de la sangre, lo cual a menudo causa deficiencia de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. A veces los síndromes mielodisplásicos se convierten en leucemia. Algunos pacientes han sido diagnosticados con AF tras desarrollar **leucemia mieloide crónica (AML)**.

6. Diagnóstico de AF a través del diagnóstico de un hermano afectado

Al recibir el diagnóstico de AF se deben hacer pruebas a los hermanos y hermanas del paciente. En algunos casos, estas pruebas revelan rupturas cromosómicas las cuales demuestran AF, aún cuando el hermano/a se encuentre saludable, no tenga anomalías congénitas obvias y tenga recuentos sanguíneos normales.

¿Cómo se Descubre la Anemia Aplásica en AF? ¿Por Qué es Peligrosa?

La función de una médula ósea saludable

El centro de los huesos está relleno de un tejido rojo esponjoso llamado médula ósea. La médula es el lugar donde se produce la sangre en nuestro cuerpo. La médula produce a diario millones de células sanguíneas que nos mantienen vivos. La médula ósea alberga y nutre a las **células madre**, las cuales se dividen y evolucionan para convertirse en glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. El proceso de formación y desarrollo de las células sanguíneas se denomina **hematopoyesis**.

Cada tipo de célula lleva a cabo una función esencial. Los glóbulos rojos (**eritrocitos**) llevan oxígeno de los pulmones al resto del cuerpo. Los glóbulos blancos (**leucocitos**) ayudan a combatir infecciones y enfermedades atacando y destruyendo los gérmenes. Las plaquetas (**trombocitos**) ayudan a sanar heridas y controlar hemorragias haciendo que se coagule la sangre en el área de la lesión. Además evitan hemorragias espontáneas internas.

Las células madre interactúan con una familia de células en la médula ósea, llamadas células **estromales**, para proveer un suplemento continuo de nuevas células sanguíneas. (Los científicos a veces se refieren a este proceso como la interacción de las “semillas” o células madre y el “terreno” células estromales). La producción de nueva sangre es esencial a lo largo de nuestra vida. Un glóbulo rojo vive aproximadamente 120 días, las plaquetas viven diez y algunas clases de glóbulos blancos viven solamente un día o menos. La médula ósea normalmente produce las cantidades necesarias de todas estas células según el cuerpo las va necesitando.

Fallo de la médula ósea

Cuando la producción normal de células se reduce debido a que la médula del paciente con AF no funciona correctamente, se pueden presentar un número de condiciones serias, ya sea una a una o todas a la vez. Éstas son:

Anemia: Cuando el cuerpo no tiene suficientes glóbulos rojos para llevar el oxígeno, el paciente se siente débil, fatigado, le falta el aire y se ve muy pálido. Esta deficiencia de glóbulos rojos se conoce como **anemia**.

Infecciones: Cuando el cuerpo no tiene suficientes glóbulos blancos para combatir las infecciones, el paciente puede ser extremadamente vulnerable a gérmenes comunes. La primera señal de una infección grave puede ser fiebre. El término médico para un recuento bajo de glóbulos blancos es **leucopenia**. Los pacientes con AF a menudo tienen deficiencia de un tipo de glóbulos blancos conocidos como neutrófilos, necesarios para combatir infecciones bacterianas. Esta condición se denomina **neutropenia**.

Hemorragias: Las **plaquetas** ayudan a evitar que sangren las heridas. Cuando los recuentos de plaquetas están muy bajos, pueden surgir moretones sin causa aparente y hemorragias internas que pueden causar la muerte. La aparición de **petequias** a veces conduce al descubrimiento de un recuento bajo de plaquetas. Las petequias son pequeños puntos rojos causados por las rupturas de los capilares bajo la piel. El término médico que define un recuento de plaquetas extremadamente bajo es **trombocitopenia**. En muchos de los pacientes con AF, las plaquetas son el primero de los tres tipos de células sanguíneas que disminuye en número. Cuando los recuentos son extremadamente bajos en los tres tipos de

glóbulos, la condición se conoce como **pancitopenia**. Otro nombre con el que se conoce la condición es **anemia aplásica**.

Otros factores que los médicos toman en consideración

Algunos médicos buscan y miden otras señales de anomalías en las células de los pacientes con AF. En la literatura científica se reportan muchos casos en los que los glóbulos rojos de los pacientes AF son demasiado grandes (**macrocíticos**). Los científicos que estudian AF además notan que las pruebas de los pacientes pueden mostrar gran cantidad del tipo de glóbulos rojos que típicamente se encuentra en niños recién nacidos (hemoglobina fetal elevada).

Biopsia y aspiración de la médula ósea

Cuando se diagnostica inicialmente la anemia aplásica, los médicos no sólo se basan en el recuento sanguíneo. Usan además las pruebas de **aspiración de la médula ósea** y **biopsia de la médula ósea** para ayudar con el diagnóstico.

La aspiración de la médula ósea es un procedimiento que puede resultar muy doloroso. Se hace menos doloroso con anestesia local. Los centros médicos están usando más a menudo sedantes más fuertes o un poco de anestesia general para que el paciente esté más cómodo. La aspiración se hace mediante una jeringuilla que se introduce en el hueso de la pelvis del paciente. Se extrae una pequeña muestra de la médula y se examina bajo el microscopio. En los casos en que hay una anemia aplásica grave, la aspiración mostrará disminución en el número de células que producen sangre en la médula ósea. Las aspiraciones se usan para examinar los tipos de células

en la médula, y sus patrones cromosómicos.

En la biopsia de la médula ósea, se usa una jeringuilla para sacar un pedacito ínfimo del hueso con un poco de la médula. La biopsia ayuda a determinar exactamente cuantas células se encuentran en la médula. También ayuda a determinar si el tamaño y la forma de las células es normal o anormal. Esta información ayuda a predecir si la enfermedad progresará hasta convertirse en leucemia.

Los médicos recomiendan que se haga una aspiración y una biopsia de la médula ósea cada año. Si los cromosomas en las células de la médula ósea muestran un patrón anormal (anomalía clonal) o si las células demuestran anomalías, los médicos pueden recomendar que se hagan los exámenes de la médula ósea con más frecuencia.

¿Qué Aprendemos del Recuento Sanguíneo de un Paciente con AF?

El número de células sanguíneas se mide por un estudio denominado Recuento Sanguíneo Completo (**CBC** por sus siglas en inglés). Este examen sanguíneo se puede hacer con un pinchazo en el dedo o usando una muestra de sangre de una vena. Por lo regular, los médicos prefieren la muestra de la vena, porque el recuento de plaquetas puede resultar más preciso.

Su médico interpretará los resultados del estudio CBC. El CBC típico revela el recuento de los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas. También revela el tanto por ciento de los diferentes tipos de glóbulos blancos en el recuento. Los diferentes tipos de glóbulos blancos tienen distintas funciones. Los **granulocitos** mayormente combaten infecciones bacterianas, pero además juegan un papel en el control de infecciones por hongos. Los

linfocitos son cruciales en la erradicación de las infecciones por hongos y las infecciones virales.

Uno de los valores importantes es el **recuento absoluto de neutrófilos (ANC)** por sus siglas en inglés). Este número se determina multiplicando el tanto por ciento de neutrófilos (en sus formas madura e inmadura) por el número total de glóbulos blancos. Los recuentos normales de neutrófilos son más de 2.000. Para combatir infecciones bacterianas adecuadamente, el recuento absoluto de neutrófilos debe estar entre 500 y 1.000.

Su médico puede también estudiar el CBC para determinar el tamaño de algunas células y el número de células nuevas que se están desarrollando. Esta información puede resultar muy importante para decidir cuándo y cómo tratar ciertos aspectos de la enfermedad.



*Dr. Guido Fanconi con Andrea Lee Kuritzky
Children's Hospital, Los Angeles, 1959*

Muchos padres se han percatado de que las infecciones bacterianas o virales pueden bajar seriamente los recuentos sanguíneos del niño. Muy a menudo, los recuentos revierten a los niveles anteriores semanas o meses después de la infección. Muchos de los médicos tratan las infecciones con agresividad y de inmediato, ya que pueden ser muy destructivas para la médula ósea de los pacientes con AF. Muchos doctores, además de las vacunas de rigor, recomiendan las vacunas contra la varicela, una enfermedad devastadora para la médula ósea de los pacientes con AF y la vacuna contra la hepatitis B ya que, eventualmente, los pacientes van a necesitar transfusiones de sangre. Este tema debe discutirlo con su médico.

¿Cuándo Se Produce la Anemia Aplásica en la AF?

No se puede predecir la edad en que el fallo de la médula ósea comienza en los pacientes con AF. La media de edad en que se presenta es aproximadamente 7 años. La mayoría de los niños muestran las primeras señales de fallo de la médula ósea entre los 3 y los 12 años. Por lo menos un 10% de los casos fueron diagnosticados después de los 16 años y un caso fue diagnosticado a los 48 años de edad. Algunos de los pacientes fueron diagnosticados al hacerseles estudios que mostraron rupturas cromosómicas, pero no tuvieron problemas físicos o de la sangre hasta después de los 30 años. Por lo tanto, la AF no es una enfermedad exclusiva de la niñez.

Los recuentos sanguíneos de muchos de los pacientes con AF se mantienen relativamente estables por largo tiempo, y a veces hasta por años. Recuerden que cualquiera de los exámenes sanguíneos puede ser engañoso, y que los números de células en las diferentes líneas celulares pueden aumentar o disminuir con el tiempo. Los estudios

a largo plazo pueden mostrar tendencias más precisas que reflejen el estado de la AF en la médula ósea del paciente mejor que un solo CBC.

¿A Qué Otros Estudios Médicos Deben Someterse los Pacientes con AF? ¿Qué Información Debemos Tener en Cuenta?

Repase estas preguntas con su médico de familia. Cada paciente con AF es diferente. Nuevas terapias pueden cambiar los consejos médicos de hoy. Sugerimos tres acercamientos importantes:

Primero debe llevar a cabo un **estudio médico inicial** de su hijo. El doctor Ellis Neufeld del *Harvard Medical School* ofrece una lista que usted debe repasar con su médico de familia (Véase Apéndice A).

Segundo, antes de cualquier procedimiento médico, o de una consulta con un nuevo especialista, las familias con AF han encontrado de gran ayuda pedirles a sus médicos que les preparen un resumen breve y al día con el tratamiento de su hijo (estadísticas vitales, resultados de CBC, informes de especialistas, cirugías, hospitalizaciones, etc.) En lo posible, deben insistir en que les preparen este resumen de diagnóstico y tratamiento. De otro modo, cuando visiten especialistas se verán forzados a tratar de recordar información médica con la posibilidad de incurrir en errores.

Tercero, los hermanos y la familia inmediata del paciente deben ser evaluados para determinar compatibilidad como donantes potenciales de médula ósea. Las familias que no tienen un hermano/a donante compatible deben considerar la búsqueda de un donante no emparentado través de los médicos o de un centro de transplantes.

Clones Anormales

Los pacientes con AF a menudo desarrollan “clones” anormales que pueden ser detectados estudiando las aspiraciones de sus médulas óseas. Un clon anormal es una célula con un cambio en la estructura o en el número de cromosomas en células específicas de la médula ósea del paciente.

Los investigadores y médicos de cabecera no están de acuerdo en cuanto al significado de los clones anormales en los pacientes con AF. Algunos observan que un clon puede desaparecer, o que a veces es reemplazado por otro clon anormal diferente. Muchos de los pacientes con AF con clones anormales han permanecido estables por años, y su condición no se ha convertido en leucemia. Por otra parte, un clon es a veces el primer paso hacia la mielodisplasia o AML. La mayoría de los investigadores están de acuerdo en que un clon anormal, o la presencia de clones múltiples, puede ser indicativa de una fase más agresiva en la enfermedad del paciente. Estos desarrollos sugieren la necesidad de tratamientos más agresivos o supervisión más frecuente.

El doctor Richard Harris ofrece sugerencias adicionales para supervisar la evolución de un clon y pautas para trasplantes en el Apéndice J. Aún en los casos que no se considera apropiado hacer un trasplante, recomendamos comenzar la búsqueda de un donante adecuado apenas se descubra un clon anormal. La búsqueda puede tomar meses y en algunos casos la enfermedad puede progresar rápidamente.

¿Cuál es el Pronóstico de un Paciente con AF?

Nadie sabe con certeza cuanto tiempo puede vivir un individuo con AF. La enfermedad es impredecible. Según los casos que se han reportado al Registro Internacional de Anemia de Fanconi, la media de la esperanza de vida es aproximadamente de 22 años. *Pero la esperanza de vida para cualquier individuo puede distar ampliamente de la “media”.*

Es obvio que esta estadística no toma en cuenta recientes avances de la medicina. Los nuevos descubrimientos científicos, auspiciados en parte por el *Fanconi Anemia Research Fund, Inc.*, han resultado en tratamientos para prolongar las vidas y en una mejora de los trasplantes de médula ósea. La investigación continúa ahondando en estos importantes problemas. Los estudios científicos deben enfrentar la preocupación de que mientras más se alargue la vida de los pacientes con AF, más pacientes desarrollarán tumores malignos. Todavía queda mucho que aprender sobre los defectos básicos en los pacientes con AF.

¿Es Posible que una Mujer con AF Quede Embarazada o un Hombre Engendre un Hijo?

En la literatura se ha reportado que por lo menos 110 féminas con AF han llegado a los 16 años o más y un 15% de éstas quedaron embarazadas. Un estudio reporta un total de 26 embarazos que dieron lugar a 17 partos con 16 niños normales sobrevivientes. La mayoría de las mujeres tuvieron bajos recuentos sanguíneos y a menudo

necesitaron transfusiones de sangre durante el embarazo. Sin embargo, ninguna murió durante el embarazo. La mayoría recuperaron los niveles -sanguíneos normales después del nacimiento del bebé. Trágicamente, nueve de las madres murieron más tarde a consecuencia de complicaciones debidas a la AF (siete con cancer).

En los hombres con AF, parece que se reduce la fertilidad. En la literatura sólo se reportan tres casos de hombres con AF que son padres.

Capítulo 2

Tratamientos Para la Anemia de Fanconi

¿Qué tratamientos hay disponibles para las complicaciones de la médula ósea de los pacientes con AF? No hay una respuesta sencilla para esta pregunta. Para los que se encuentran muy enfermos, las técnicas de apoyo han mejorado su calidad y esperanza de vida. A corto plazo, las transfusiones, los antibióticos y los cuidados del hospital pueden ser efectivos.

Hay cuatro categorías de terapias a largo plazo: transplante de médula ósea, terapia con andrógenos, “factores de crecimiento” sintéticos y terapia génica.

Transplante de Médula Ósea para Pacientes con AF

Los problemas relacionados con la médula ósea (anemia, neutropenia, trombocitopenia, mielodisplasia o leucemia) pueden corregirse a través de un transplante exitoso de médula ósea o de células madres. Aún así, el paciente con AF mantiene un riesgo elevado de desarrollar tumores sólidos y podría tener problemas relacionados con otros órganos y sistemas del cuerpo. Recientemente, los trasplantes de médula en pacientes que han tenido la dicha de tener un hermano/a **HLA** (antígeno leucocitario humano) compatible, han sido muy exitosos. Desde 1994, cerca del 80% de los casos han sobrevivido más de dos años. Véase el Apéndice I para una explicación más completa de la tipificación de HLA.

Antes de llevarse a cabo el trasplante, se destruye o anula la médula ósea del paciente para permitir que crezca la médula nueva saludable. Para evitar el rechazo del injerto, se suprime el sistema inmunológico del paciente. Se utiliza un régimen de acondicionamiento para preparar al paciente para el trasplante.

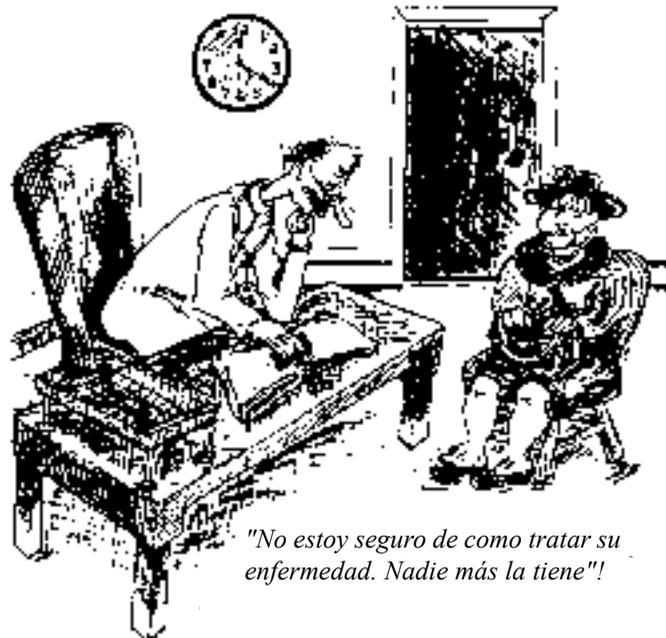
Los tejidos del cuerpo en los pacientes con AF tienden a ser muy sensibles a la radiación y a los medicamentos que se utilizan en el régimen de acondicionamiento para el trasplante. Los pacientes que tienen hermanos donantes compatibles y anemia aplásica sin complicaciones, deben recibir una dosis modificada (reducida) de estos agentes de acondicionamiento. Debido a que los pacientes con mielodisplasia y exceso de **blastos** corren el riesgo de leucemia postrasplante, requieren un régimen de acondicionamiento más intenso para el trasplante. Aún así, es menor que el régimen que se usa para los pacientes que no tienen AF.

Para los pacientes con AF pueden surgir complicaciones serias en el trasplante de médula ósea. Este riesgo aumenta cuando el donante no es un hermano totalmente HLA compatible con el paciente. Cuando ciertos linfocitos (células T) del donante atacan las células del receptor (paciente) porque las desconocen, ocurre la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Como resultado del ataque pueden surgir síntomas leves, como erupciones cutáneas, o más adelante, síntomas muy serios como el fallo de múltiples órganos vitales y posiblemente la muerte. En muchos de los centros de trasplante, se sacan las células T de la médula del donante antes del trasplante. Este procedimiento, conocido como “depleción de células T”, reduce enormemente el riesgo de EICH.

Cuando los linfocitos del receptor atacan el injerto evitando la implantación de la nueva médula, el injerto es rechazado. Para suprimir la médula ósea del receptor, los centros de

transplantes están usando un medicamento nuevo llamado fludarabina. Los resultados preliminares sugieren que esta droga disminuye dramáticamente el riesgo de rechazo del injerto.

Los pacientes jóvenes, en buena condición clínica, con anemia aplásica sin complicaciones y que no han tenido muchas o ninguna transfusión de sangre, tienen un mejor pronóstico para el trasplante. Las probabilidades de un trasplante exitoso aumentan si el donante es un hermano HLA idéntico del paciente. En condiciones tales como la mielodisplasia o la leucemia se requiere una preparación más agresiva para el trasplante de médula ósea y existen menos probabilidades de que el trasplante sea un éxito.



"No estoy seguro de cómo tratar su enfermedad. Nadie más la tiene!"

Sanchia Gosztanyi, paciente con AF (difunta), Basingstoke, Inglaterra

1. Hermanos donantes compatibles

La probabilidad de que un hermano tenga el mismo tipo de tejido que el niño enfermo es una de cada cuatro. Los expertos están de acuerdo en que apenas se diagnostica la AF, se debe analizar el tejido de los hermanos para ayudar a concretar los planes a largo plazo. La probabilidad de que uno de los hermanos tenga AF es también una de cada cuatro. Por esta razón, es esencial que se hagan pruebas diagnósticas a los hermanos para asegurarse que no tienen AF. La familia no debe nunca acceder a un transplante sin antes asegurarse de que el hermano donante no tiene la enfermedad.

Hoy en día, la mayor parte de los expertos en transplantes creen que si la familia tiene un hermano donante perfectamente compatible, se debe intentar hacer el transplante en vez de iniciar terapias con andrógenos (véase información más adelante) preferiblemente antes de que el paciente reciba muchas transfusiones de sangre. La cantidad y el tipo de transfusiones que se le administran al paciente con AF pueden afectar posteriormente al éxito del transplante de médula.

2. Transplante de sangre del cordón umbilical

A través de experimentos exitosos llevados a cabo recientemente en los Estados Unidos y en Europa, se ha demostrado que la sangre del cordón umbilical de un recién nacido puede ser una fuente de células madres para transplantes de hermanos o hermanas con AF que sean HLA-idénticos. Hoy en día existen pruebas para determinar si el niño que va a nacer tiene AF y si es HLA-idéntico. La sangre del cordón umbilical se puede congelar para darle uso cuando sea necesario.

3. Transplante de donantes no compatibles

Transplantes de médula de donantes no emparentados o donantes no compatibles emparentados, se han llevado a cabo en varios centros de transplantes en los Estados Unidos y en Europa. Hasta hace poco no habían tenido tanto éxito como los transplantes de hermanos compatibles, pero aparentemente, usando los métodos nuevos se pueden mejorar enormemente los resultados (Véase el Apéndice K).

Los pacientes con AF con donantes no emparentados o con donantes no compatibles emparentados necesitan recibir más acondicionamiento que los que tienen hermanos perfectamente compatibles. Las dosis están aún muy por debajo de las de los pacientes que no tienen AF. Si está considerando un transplante de médula de un donante no emparentado o de un donante no compatible emparentado, *debe consultar extensamente con los expertos médicos sobre los resultados más recientes de transplantes.*

Pueden pasar meses antes de encontrar un donante adecuado. Por ello, si tanto usted como su médico o el centro de transplante desean considerar un donante no emparentado, *deben comenzar a buscar un donante mucho antes de que ocurra una crisis que requiera tratamiento de inmediato.*

Su médico o su centro de transplante debe comunicarse con el *National Marrow Donor Program* (NMDP) 1-800-526-7809 en los Estados Unidos o +612-627-8140 fuera del país. Se han registrado en este programa unos 4 millones de donantes voluntarios con HLA tipificados total o parcialmente. Además, el NMDP también mantiene contacto con otros registros a través del mundo y puede hacer una búsqueda computerizada gratuita para identificar posibles donantes. También se han establecido en la ciudad de Nueva York, y en otros lugares, varios bancos de sangre de cordón umbilical

para obtener células madres de donantes no compatibles ni emparentados.

Son muchos los centros de trasplante que están experimentando con nuevos protocolos para evitar que ocurran posibles complicaciones serias tales como la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), el rechazo del injerto y las infecciones. La depleción de células T ha resultado efectiva en la eliminación o reducción del EICH; la fludarabina parece ser de gran ayuda para evitar el rechazo de los injertos; y los médicos se esfuerzan por identificar y tratar las infecciones que no se habían detectado previamente, antes de llevar a cabo los trasplantes. Algunos centros obtienen células precursoras hematopoyéticas de sangre periférica para contribuir al éxito del injerto. Para reducir la toxicidad, los centros están intentando modificar el régimen de acondicionamiento. Todos estos métodos han contribuido enormemente a mejorar los resultados de los trasplantes de médula ósea.

Los expertos no siempre coinciden en cuanto al momento preciso en que se debe hacer el trasplante de la médula ósea. Entran en consideración muchos factores, tales como los tipos de donantes disponibles, cuán avanzada está la enfermedad del paciente además de los métodos actuales y sus posibles consecuencias. Antes de tomar esta decisión tan crítica, los padres deben asesorarse bien.

El Dr. Richard Harris, Director del Programa de Trasplante de Médula Ósea del *Children's Hospital* de Cincinnati, ha recopilado estadísticas mundiales referentes al trasplante de médula ósea en los pacientes con AF (Véase Apéndice J). En el Apéndice K, el Dr. John Wagner, del Programa Pediátrico de Trasplante de Médula Ósea de *University of Minnesota*, describe el estado en que se encuentran hoy día los trasplantes de donantes que no son compatibles y los retos que suponen.

Farmacoterapia para los Pacientes con AF

Entre un 50% y un 75% de pacientes con AF responden al grupo de drogas conocido como **andrógenos**. Los andrógenos, tales como la oximetolona (Anadrol®), son hormonas masculinas sintéticas que frecuentemente estimulan la producción de uno o más tipos de células sanguíneas por periodos de tiempo prolongados.

Los andrógenos son mayormente efectivos en el incremento de glóbulos rojos, y con frecuencia, también aumentan la producción de plaquetas. El incremento de glóbulos blancos sólo ocurre en algunos pacientes. Los andrógenos, si bien no son la cura, ayudan a prolongar la vida de los pacientes con AF. Eventualmente, muchos de los pacientes dejan de responder al tratamiento con andrógenos, aunque algunos continúan teniendo recuentos sanguíneos elevados durante muchos años.

No se sabe exactamente cómo trabajan los andrógenos ni por qué no son igualmente efectivos en todos los pacientes con AF. Puede haber efectos secundarios muy serios asociados con el uso de andrógenos, pero éstos usualmente disminuyen o desaparecen si se puede disminuir la dosis sensiblemente. Pueden causar daño al hígado y contribuir a crear un efecto de masculinidad. Se debe consultar con el médico y con otros expertos sobre el uso, la dosis a administrarse, las pruebas de seguimiento y los riesgos relacionados con este medicamento. Véase el libro *Fanconi Anemia: Standards for Clinical Care*.

Factores de Crecimiento Hematopoyético y la AF

Los científicos han identificado y producido en los últimos años sustancias conocidas como **factores de crecimiento hematopoyético**. Al suministrarse estos factores – los cuales

se encuentran en personas sanas – se estimula la producción de células vitales para el sistema sanguíneo.

Ya se han usado varios de estos factores en ensayos con pacientes con AF. Uno de los primeros ensayos sugiere que GM-CSF estimula el incremento en el número de glóbulos blancos en los pacientes con AF. Once pacientes participaron en ensayos con G-CSF entre 1993 y 1994. El recuento de neutrófilos aumentó en todos los pacientes. El recuento de plaquetas aumentó en tres de los pacientes y cesó al reducirse la dosis de G-CSF. Se observó un pequeño aumento de los niveles de hemoglobina en cuatro de los pacientes. Los efectos secundarios fueron pocos.

Un grupo de investigadores llegaron a las siguientes conclusiones, publicadas en el manual de 1999, *Fanconi Anemia: Standards for Clinical Care*: A los pacientes que tienen un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) más bajo de $500/\text{mm}^3$ o un RAN más alto pero con serias complicaciones por frecuentes infecciones, se les debe administrar G-CSF o GM-CSF. Se ha demostrado que ambas citoquinas elevan el RAN en los pacientes con AF.

En algunos de los pacientes que no reaccionaron a los andrógenos, se usó la eritropoyetina, pero no se han publicado datos sobre el uso de este factor de crecimiento hematopoyético en pacientes con AF. En uno de los centros se ha reportado una tasa de reacción del 30% usando la eritropoyetina con G-CSF. Estos datos tampoco se han publicado, pero si se han reportado reacciones similares sólo con la G-CSF.

A finales de 1999, uno de los centros de investigación reportó el uso de la interleukina 11 (IL-11) para estimular la producción de plaquetas. Se le administró este factor de crecimiento a cuatro pacientes con AF, ninguno de los cuales tuvo la reacción necesaria para poder considerar el ensayo un éxito. Este

ensayo se suspendió ya que el riesgo de efectos secundarios era mucho mayor que la posibilidad de que los pacientes reaccionaran al tratamiento.

No se recomienda el uso de citoquinas en los pacientes con clones anormales y se debe discontinuar si ocurriese dicha condición. A la larga, se desconocen los riesgos de usar estos factores en pacientes con AF o la capacidad que tengan para estimular la producción de sangre.

El proceso para obtener los permisos de las compañías farmacéuticas y del gobierno federal para hacer estudios de AF suele tomar demasiado tiempo. A menudo los ensayos en pacientes adultos preceden los ensayos pediátricos, no obstante, es alentador ver que recientemente varios productos han alcanzado rápidamente la etapa de ensayo clínico.

Los descubrimientos y las pruebas de nuevos factores de crecimiento hematopoyético continúan y muchos expertos creen que la combinación de dos o más factores de crecimiento podrían ser especialmente efectivos. Los efectos secundarios de los escasos factores que se ensayan hoy día en los pacientes con AF han sido mínimos.

Instamos a los lectores interesados a que sigan los avances que se reportan en la literatura científica o en el *FA Family Newsletter*. Los científicos se han comunicado en varias ocasiones con el Grupo de Ayuda para las Familias con AF para buscar pacientes con AF que puedan satisfacer los requisitos para participar en los ensayos clínicos con protocolos experimentales de factores de crecimiento nuevos.

Los Genes de AF y el Potencial de la Terapia Génica

Los investigadores que estudian la AF han descubierto que aunque los pacientes con AF tienen muchas características

clínicas en común, se dividen por lo menos en ocho **grupos de complementación** diferentes. A consecuencia de este descubrimiento, los científicos concluyen que al menos ocho genes defectuosos distintos pueden ser causantes de las múltiples características clínicas que llamamos anemia de Fanconi. Actualmente, los científicos investigan la interacción de las proteínas que los genes de la AF producen. Pronto podremos comprender cómo un defecto en cualquiera de estas proteínas puede dar lugar a los diferentes síntomas de la AF.

Para que un niño padezca la enfermedad, cada uno de los padres tiene que tener un defecto en el mismo gen. Cuando ambos padres son portadores del mismo gen defectuoso, la posibilidad de que cualquier hijo se vea afectado es de una entre cuatro. La posibilidad de que algún hijo sea portador es una de cada dos y la posibilidad de no ser portador y no tener la enfermedad es también una entre cuatro (Veáse el Apéndice F).

¿Cómo se Relacionan los Genes con los Cromosomas y las Células del Cuerpo Humano?

El cuerpo humano se compone de trillones de células. En cada una de las células hay 23 pares de **cromosomas** heredados los cuales contienen miles de **genes**. Los genes portan el código que las células utilizan para producir proteínas, las cuales determinan nuestra apariencia, comportamiento y como enfrentamos la vida (Veáse el Apéndice E).

¿Sabemos por Qué los Genes de AF son Defectuosos?

Cuando el gen de AF es defectuoso, las células no producen un proteína vital para el funcionamiento normal de las

células y su supervivencia. En estos momentos aún no se conoce el papel que juegan las proteínas de AF.

Ya se han aislado seis de los genes de AF (de los grupos de complementación A, C, D2, E, F y G). Son muchos los laboratorios que estudian los genes de AF normales, sus proteínas y los procesos por los cuales las proteínas o los genes beneficiosos podrían introducirse en las células de los pacientes con AF. Un 65% de los casos de AF se deben a mutaciones del gen A, 15% al gen C y alrededor de 10% al gen G, pero dichos porcentajes varían de acuerdo con las poblaciones.

¿En Qué Estado se Encuentra la Terapia Génica para AF?

Estamos al tanto de por lo menos ocho laboratorios en los Estados Unidos, Canadá y Europa que se esfuerzan por desarrollar terapias génicas para la AF. Chris Walsh, MD, de *University of North Carolina* actualmente esta reclutando pacientes para participar en ensayos clínicos.

Los investigadores de terapia génica confrontan tres problemas de gran magnitud: (1) ¿Cómo se puede *introducir* en el tipo adecuado de célula (generalmente células madre sanguíneas) una copia normal del gen necesario? (2) ¿Qué se puede hacer para que el nuevo gen *se exprese* y pueda generar un suministro adecuado de la proteína necesaria para el cuerpo y el sistema sanguíneo del paciente con AF? (3) ¿Podrá *reproducirse* el número adecuado de células portadoras del gen corregido para que los efectos en el cuerpo sean duraderos?

Al enviar este manual a la imprenta, no tenemos respuestas definitivas a estas preguntas. Aún cuando la promesa de terapia génica no se cumpla pronto, un mayor entendimiento de las funciones de los genes AF normales podría resultar en nuevas

farmacoterapias para pacientes con AF. Estas terapias podrían corregir defectos de la médula ósea y de otras células en el cuerpo.

Una Nota Sobre los Cánceres de Tumor Sólido

Los pacientes con AF corren un riesgo muy alto de desarrollar cáncer de boca, garganta y esófago, y las mujeres con AF corren el riesgo de cáncer del tracto reproductor. Los pacientes corren estos riesgos aún cuando hayan tenido trasplantes de médula con éxito.

Los primeros indicios del cáncer de boca son pequeñas úlceras, áreas irritadas o placas blancas o rojas. Mientras nos preparamos para publicar este manual, somos concientes de varios ensayos clínicos para tratar condiciones precancerosas de la boca y así prevenir que se desarrolle cáncer de células escamosas.

Necesitamos urgentemente más investigaciones en el área del cáncer. Los pacientes con AF curados del fallo de la médula ósea viven más y por lo tanto, corren un riesgo más alto de desarrollar cánceres de tumor sólido. Estos pacientes deben mantenerse bajo observación para detectar las primeras etapas de cáncer (Véanse los Apéndices O, Q, R, y S).

Capítulo 3

Estudio Científico Prolongado de la Anemia de Fanconi

¿Cómo Puedo Ayudar a Acelerar el Conocimiento Científico a Largo Plazo de la AF?

Hay varias formas de acelerar el progreso científico para comprender esta enfermedad desconcertante. Primeramente, puede ayudarnos recaudando fondos para la investigación. Desde que el Fanconi Anemia Research Fund, Inc. se incorporó en 1989, las familias, junto a varias fundaciones, han recaudado cerca de 8,3 millones de dólares para la investigación. Gracias a nuestros esfuerzos, se han respaldado treinta laboratorios y once reuniones científicas internacionales. También hemos patrocinado reuniones específicas centradas en trasplantes de la médula ósea, terapias génicas y pautas para el cuidado clínico. Es importante que las familias con AF sepan que sus esfuerzos han contribuido a marcar una diferencia.

Los ensayos clínicos de nuevas terapias continúan aceptando pacientes de AF, los cuales no sólo se pueden beneficiar de estas terapias, sino que con su participación en dichos ensayos estarán además ayudando al avance del entendimiento de la AF. Su médico le podrá ayudar a evaluar los beneficios y los riesgos de la participación en un ensayo experimental.

Por último, estamos al tanto de cuatro proyectos de estudios a largo plazo que se benefician del conocimiento y el estudio de *cada uno* de los casos de AF. *Éste no es un listado*

exclusivo. Muchos investigadores y centros médicos quizás quieran estudiar cómo se manifiesta esta enfermedad en su familia.

1. Registro Internacional de Anemia de Fanconi (IFAR por sus siglas en inglés)

El registro internacional de familias y pacientes con AF se mantiene en la *Rockefeller University* de la ciudad de Nueva York junto con el laboratorio de la Dra. Arleen D. Auerbach. El registro comprende información estadística y datos clínicos de cientos de pacientes con AF e incluye líneas celulares derivadas de algunos pacientes.

Exhortamos a las familias y a los médicos para que reporten al registro los casos diagnosticados:

International Fanconi Anemia Registry
c/o Dra. Arleen Auerbach
The Rockefeller University
1230 York Avenue
New York, NY 10021
Teléfono: (212) 327-7533

2. Banco de Muestras de AF del *Dana-Farber Cancer Institute* y del *Children's Hospital* en Boston

Bajo la dirección de Alan D'Andrea, MD, y Eric Nisbet-Brown, MD, estas instituciones han establecido un nuevo programa exhaustivo para el estudio de la anemia de Fanconi. Como parte de este programa se ha creado un banco de células de AF que cuenta con líneas celulares de linfoblastos y fibroblastos de piel, así como líneas celulares derivadas de tumores de pacientes con AF y sus familias. También han establecido un registro de pacientes con AF.

Para más información véase el Apéndice U.

Eric Nisbet-Brown, MD o Alan D'Andrea, MD
Dana-Farber Cancer Institute
44 Binney Street
Boston, MA 02115
Teléfonos: (617) 632-3597 ó (617) 632-2080

3. Banco de Células de AF en la *Oregon Health Sciences University*

Durante la segunda Reunión Científica Internacional de AF, llevada a cabo en 1990, los científicos llegaron a la conclusión de que no existía un banco universal de células de AF accesible, y que dicho banco podría acelerar enormemente los descubrimientos científicos. Como consecuencia, Markus Grompe, MD, junto a sus colegas de la *Oregon Health Sciences University*, establecieron un banco de líneas celulares desarrolladas a partir de pacientes con AF y sus familiares. Estas células están al alcance de todos los investigadores del mundo. Sería de gran provecho que cada familia aportase células al banco, ya que éstas se utilizarán para estudiar los efectos de los distintos tratamientos.

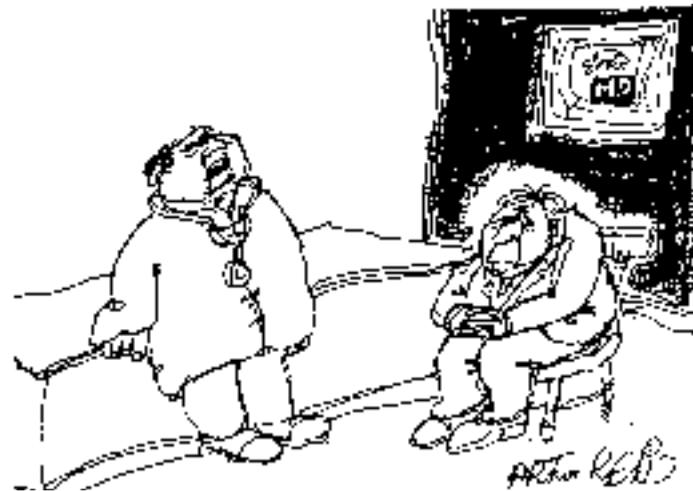
En el Apéndice T incluimos la información sobre el banco de células y el llamamiento del doctor Grompe solicitando muestras de sangre y tejidos. Para comunicarse con el doctor Grompe:

Fanconi Anemia Cell Repository
Department of Medical and Molecular Genetics
Oregon Health Sciences University
3181 SW Sam Jackson Park Rd, L 103
Portland, OR 97201
Teléfono: (503) 494-6888

4. Colaboración Internacional Para el Estudio de la AF

Hans Joenje, PhD, de Holanda, y un grupo de científicos, en su mayoría europeos, colaboran en el estudio de la AF. Se esfuerzan por determinar cuantos genes hay en un grupo de familias europeas con AF, para determinar las características celulares de cada uno de los grupos de complementación y para aislar y clonar los nuevos genes de la AF. Los científicos colaboran con las asociaciones de AF alemanas, italianas, francesas y británicas para obtener células de 100 pacientes europeos y de sus familias. Para comunicarse con el doctor Joenje:

**Institute of Human Genetics
Free University
Van der Boechorststraat 7
NL-1081 BT
Amsterdam, The Netherlands
Teléfono: +31-20-444-8270**



*"El problema mayor con su enfermedad, Sr. Hawkins,
es que no la ha padecido nadie famoso aún".*

Publicado con permiso de *Punch*

Capítulo 4

Haciéndole Frente a la Anemia de Fanconi

Escribimos este capítulo desde el punto de vista de los padres de niños con AF. Entendemos que los pacientes adultos y sus familias luchan con muchos de los mismos sentimientos y experiencias. Esperamos que este capítulo, junto con el Apéndice W (Recursos), sirvan de ayuda a todos los que se enfrentan a la vida con AF.

Uno de los retos más difíciles que hemos tenido que afrontar, es el saber que nuestros hijos padecen de una enfermedad capaz de causarles la muerte. De inmediato su vida cambia por completo. Ya no cuenta con el lujo de preocuparse por las mismas cosas que ocupan la atención y el tiempo de sus amigos y vecinos. Inicialmente enfoca sus preocupaciones y su energía en la vida y la salud de sus hijos.

Puede que se sienta aislado y solo. Quizás siente que tiene muy poco en común con los demás. La depresión, el miedo y la ansiedad del futuro le acompañan a diario. Matrimonios que habían estado muy unidos, experimentan una tensión increíble cuando cada uno de los cónyuges se enfrenta a estas noticias tan devastadoras a su manera. Cada uno de los cónyuges puede tener una inmensa necesidad de apoyo, y sin embargo, no cuentan con la energía suficiente para darse apoyo emocional el uno al otro.

¿Cuales son las Reacciones Más Comunes al Enterarse del Diagnóstico de AF?

La familia afectada siente miedo, desconcierto, negación, ira y desamparo al recibir el diagnóstico de AF. Esto es totalmente comprensible. En el Apéndice B, titulado *Reacciones de las Familias al Recibir el Diagnóstico*, describimos las etapas emocionales tras recibirse el diagnóstico. Puede que le sea útil.

Muchos padres se sienten culpables y avergonzados por el diagnóstico de sus hijos, pero éste no es el momento para echarse la culpa. *Todas las personas portan varios genes mortales*. Este raro evento se debe solamente a un patrón de herencia impredecible. No hay razón para que usted pida disculpas por algo que no hubo forma de evitar o de saber que iba a ocurrir.

Recuerde que otros miembros de su familia, tales como los abuelos, también pueden sentirse culpables de la enfermedad de su hijo. Al igual que ustedes no se deben echar la culpa a sí mismos por este diagnóstico, los demás deben saber que tampoco es culpa de ellos.

¿Qué se le Debe Decir al Niño con AF Sobre su Condición y el Tratamiento a Seguir?

Debe considerar este tema con cuidado, ya que no existe una respuesta “correcta”. Tenga en cuenta la edad del niño y el interés y la capacidad que él o ella tienen para comprender el diagnóstico. Algunos pacientes jóvenes quedan satisfechos con información básica y les dejan saber cuando ya no desean hablar más de su enfermedad. Otros jóvenes desean más información. Algunos resienten en lo más profundo los llantos y las conversaciones ansiosas susurradas fuera del alcance de sus oídos. Pueden incrementarse sus

miedos y afectarse emocionalmente cuando sienten que no se les está revelando toda la información.

Creemos que por lo general, la mayoría de los niños necesitan y desean recibir información sobre su enfermedad. Se debe discutir la materia usando términos que ellos puedan comprender. Los padres y las personas que les cuidan deben contestar sus preguntas dándoles apoyo y a la vez siendo directos y honestos con ellos. También es beneficioso enfatizar lo positivo. Es necesario que los pacientes sepan que la investigación avanza rápidamente y que surgirán mejores terapias para la enfermedad. En lo posible debemos transmitirles nuestro propio sentimiento de esperanza.

Cuando los niños reaccionan a su enfermedad con angustia y problemas de comportamiento, la ayuda de un consejero profesional puede ser extremadamente útil.

¿Que Ocurre con las Reacciones de los Hermanos y Otros Miembros de la Familia?

Debe recordar que una enfermedad tan devastadora como lo es la AF *afecta a toda la familia*, no sólo al paciente. Cada uno de los miembros de la familia necesita su propio apoyo emocional. Cada uno de ellos puede mostrar su preocupación y su tristeza de forma diferente: unos lloran, otros callan y se retraen, mientras que otros muestran su enojo. Es natural tener estas emociones. A cada uno de ellos se les debe permitir que se aflijan y expresen sus sentimientos a su manera.

Cada miembro de la familia necesita que lo escuchen y se les debe alentar — y permitirles— que expresen sus sentimientos abiertamente. Todos deben buscar el apoyo entre sus amigos y la comunidad, no sólo dentro del círculo familiar.

¿Qué se les Debe Decir a los Demás Parientes?

Ustedes deben juzgar por sí mismos. En nuestro caso, les presentamos abiertamente toda la información a nuestros parientes y obtuvimos su apoyo emocional y su entrega absoluta. Les recomendamos “tomar el riesgo” y decirles la verdad; pensamos que serán premiados con el apoyo y la comprensión de sus parientes.

¿A Dónde Puedo Acudir Para Recibir Apoyo Emocional u Otro Tipo de Ayuda?

A menudo, las familias pueden utilizar recursos locales y grupos de apoyo. Sus médicos u hospitales pueden indicarles cuales son los recursos más apropiados con los que cuenta su comunidad. En el Apéndice W, incluimos una lista con las direcciones y teléfonos de organizaciones nacionales y estatales.

¿Qué Más Puedo Hacer Para Convivir con Este Diagnóstico?

Se ha dicho con frecuencia pero vale la pena repetirlo: cuídese. Coma lo debido, ejercítese, evite tener hábitos nocivos. Aprenda a apoyarse en sus amigos y parientes, y en lo posible, comparta abiertamente sus sentimientos.

Haga el esfuerzo de disfrutar las actividades y los intereses que disfrutaba antes de recibir el diagnóstico de la AF. Trate de evitar que todo en su vida gire alrededor de esta enfermedad (lo cual será imposible cuando exista una crisis médica). Recuerde que su cónyuge y sus otros hijos también necesitan su atención.

En lo posible, no arruine el presente preocupándose constantemente por el futuro. Recuerde que el futuro es incierto, que cada día ocurren más avances científicos y que

lo que hoy le auguran para el futuro de sus hijos puede ser incorrecto. Trate de mantenerse optimista, tanto por su propio bien como por el bien de su familia.

Recuerde que su hijo es antes que nada un niño, quién además tiene AF. En todo lo posible, trátelo como lo trataría si no tuviese este diagnóstico. Permítale vivir una vida tan normal como sea posible siguiendo los consejos de su médico y usando su sentido común.

Por último, encontramos que es muy terapéutico intentar cambiar el curso y las consecuencias de esta enfermedad. No tenemos interés en convertirnos en “víctimas” de brazos cruzados. Usted puede volver a sentirse “en control”, tomando parte activa en grupos de apoyo y ayudando a recaudar los fondos que tan desesperadamente necesitamos para la investigación científica. Usted puede beneficiarse psicológicamente ayudando en la búsqueda de la cura para esta enfermedad devastadora.

Si desea obtener copias adicionales de este manual, copias del *FA Family Newsletter* o información sobre el Grupo de Apoyo de AF y el Fondo de Investigación Científica, diríjase a:

Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
1801 Willamette Street, Suite 200
Eugene, OR 97401
Teléfono: (541) 687-4658
Fax: (541) 687-0548
E-mail: info@fanconi.org
Página Web: <http://www.fanconi.org>

Apéndice A

Lista de Verificación Médica Para Familias con AF - Sugerencias para el Estudio Médico Inicial y Visitas de Consulta Para los Pacientes con AF

*por Ellis J. Neufeld, MD, PhD
Director, Hematología Clínica
Children's Hospital, Boston, Massachusetts*

Muchas familias son conscientes de que los pacientes con AF son susceptibles de padecer muchos problemas médicos, físicos y del desarrollo. Muchos pacientes han consultado con un ejército de médicos y han acumulado una montaña de documentos con los resultados de las pruebas. Esta lista tiene como propósito recordarnos importantes resultados del “estudio médico inicial” y consultas regulares.

Lo mejor es que el médico de familia organice estos estudios y consultas, para que pueda acumular los datos en un expediente central y facilitar copias de los resultados y consejos médicos a las familias y más adelante a otros especialistas. Los recuentos sanguíneos y otras pruebas de rutina pueden hacerlos los médicos de cabecera, ya que algunos de los especialistas se encuentran únicamente en centros médicos.

El Estudio Médico Inicial

Prueba de inducción de rupturas cromosómicas con DEB:

Esta es la prueba diagnóstica más importante y debe hacerse a todos los hermanos y hermanas de los pacientes.

Análisis de los cromosomas de la médula ósea:

La presencia de clones anormales con anomalías cromosómicas suele ser indicativa de preleucemia. Sin embargo, esto no ocurre siempre en los pacientes con AF. El análisis de los cromosomas de la médula ósea debe repetirse si los recuentos sanguíneos empeoran.

La tipificación de HLA:

Al hacer el diagnóstico se deben determinar los tipos de HLA de los pacientes, sus hermanos y sus padres, anticipándose así a un posible trasplante de médula ósea. Al hacer el estudio inicial no es necesario buscar donantes no compatibles ni emparentados, pero se puede considerar en el futuro. Se debe hacer un estudio completo del tipo de sangre de los pacientes.

Pruebas bioquímicas sanguíneas:

Se deben hacer estudios de función hepática y renales, así como un estudio de hierro.

Examen auditivo completo.

Evaluación del desarrollo:

Es especialmente importante en niños pequeños y en los de temprana edad escolar.

Ecografía renal y del sistema urinario.

Pruebas de grupos de complementación:

El médico de familia o el genetista deben asegurarse de que se hagan pruebas de grupos de complementación. Las anomalías genéticas de las células de los pacientes con AF se encuentran al menos en uno de los ocho genes o grupos de complementación (de A a H). Seis de estos genes han sido aislados (A, C, D2, E, F y G) y ya se están desarrollando ensayos de terapia génica.

Consultas Iniciales

Genetista

Las familias en las que se sospecha o se ha diagnosticado la AF deben consultar con un médico genetista con objeto de:

- Hacer exámenes físicos completos al paciente y sus hermanos.
- Obtener el historial clínico de la familia en detalle y documentar el linaje minuciosamente.
- Dar consejo formal con respecto a la herencia genética de la AF y la disponibilidad de diagnóstico prenatal con pruebas de DEB.

Sería buena idea repetir las visitas al genetista cada cierto número de años. Con el tiempo se desarrollan rasgos físicos, como los cambios en el pigmento, que puede que no sean aparentes hasta más tarde en la infancia. Las investigaciones sobre las causas genéticas de la AF continúan y en los próximos años quizás tengamos nueva información con respecto al diagnóstico y tratamiento.

Hematólogo

Cada uno de los pacientes con AF debe ser supervisado de cerca por un hematólogo pediátrico. Si los recuentos sanguíneos son normales, las visitas no tienen que ser muy frecuentes, pero por si acaso, las familias deben establecer contacto con un hematólogo. La mayoría de los hospitales pediátricos, pertenecientes a importantes centros médicos, cuentan con hematólogos pediátricos, pero algunos especialistas puede que nunca hayan visto un caso con AF, por ser ésta una enfermedad tan poco común. En estos casos, se debe obtener una segunda opinión de un hematólogo con más experiencia.

Oftalmólogo

Al recibir el diagnóstico se debe acudir a un oftalmólogo pediátrico para que lleve a cabo un estudio completo, con visitas de seguimiento según sea necesario por cualquier problema que se haya identificado.

Endocrinólogo

Como regla, debe hacerse un estudio inicial de cada paciente. Si existen anomalías hormonales, o si se considera dar terapia con andrógenos, se sugieren evaluaciones de seguimiento.

Visitas a Otros Especialistas

Los pacientes que tengan problemas más específicos, pueden necesitar estudios iniciales y seguimiento con otros especialistas.

Cirujano de las Manos

Serías anomalías de los pulgares y el radio deben referirse a especialistas expertos en reconstrucción quirúrgica de las manos. En algunas instituciones, las cirugías de las manos las pueden hacer los cirujanos ortopédicos o los cirujanos plásticos.

Ginecólogo

Mujeres con AF deben consultar al ginecólogo con regularidad. Exámenes frecuentes y citologías (Papanicolau) son necesarias debido a la frecuencia de malignidades ginecológicas.

Urólogo/Nefrólogo

El urólogo o nefrólogo debe observar las anomalías del sistema urinario.

Notas

1. En esta lista no está todo incluido. Cada especialista puede sugerirle más recuentos sanguíneos, rayos-X o exámenes.
 2. Las especialidades y pruebas que sugerimos, son en base a los problemas de la AF que se han reportado en la literatura médica. Es importante recordar que los artículos que aparecen en las revistas de medicina sobre las enfermedades raras como la AF, se inclinan más hacia la investigación y tienden a reportar casos más graves que el promedio. Por lo tanto, los estudios iniciales de la mayoría de los pacientes con AF serán en su mayoría normales. No obstante, es muy importante hacerse todas las pruebas.
-

Apéndice B

Anemia de Fanconi: Reacciones de las Familias al Recibir el Diagnóstico

por Dave y Lynn Frohnmayer

Fundadores, Grupo de Apoyo para Familias con AF

Editores, FA Family Newsletter

Esta enfermedad no ocurre a menudo, pero los afectados son gente real. Tienen nombres, familias, planes e ilusiones. La anemia de Fanconi les afectará profundamente y para siempre. Puede ser una experiencia devastadora.

1. Lo primero es la negación. Esto no nos está pasando a nosotros, no puede ser. Una enfermedad mortal en la infancia no está en nuestros planes. Si esto no es simplemente una pesadilla, o un diagnóstico equivocado, tiene que haber un remedio fácil. Ayuda médica, oraciones, fuga (física o psicológica) combinados de alguna manera pueden hacer que la enfermedad desaparezca.

2. Siente conmoción. El alivio al escuchar las palabras del médico: “¡No es leucemia!” se reemplaza poco a poco con la verdad – puede que sea un diagnóstico mucho peor. Estamos acostumbrados a escuchar las noticias sobre los milagros de la medicina. El diagnóstico de una enfermedad de la infancia casi equivale a la promesa de una curación. Entonces, dolorosamente, comprendemos que no se sabe mucho sobre esta enfermedad mortal y que no existen terapias que nos prometan una curación fácil.

3. La noticia viene acompañada del desamparo. Su destino está en las manos de los profesionales médicos, quienes no

tienen las respuestas y muchas veces no se logran poner de acuerdo. Su hijo vive pero está bajo una constante amenaza. ¿A quién acude?

4. Probablemente siente una rabia profunda. Usted se siente atropellado por la presencia de una enfermedad mortal que no anticipaba ni merecía. Sin previo aviso – y en realidad – sin posibilidad de que hubiera aviso. Usted tenía otros planes para su vida. Los tiene aún. ¿Cómo se puede esperar que le haga frente a esto?

5. Los sentimientos de culpabilidad pueden ser profundos, aunque no siempre se hallen a flor de piel. Usted y su cónyuge pasaron de forma desapercibida esta enfermedad, escondida en lo más profundo de sus genes, a un niño inocente. No importa que “la culpa” sea de nadie y que no hubiera forma de detectar la enfermedad por ser ésta insospechada. El conocimiento de la responsabilidad genética descansa en lo más profundo del subconsciente, pero sobre todo, pesa en el alma.

6. El aislamiento puede vencer a la mayoría de las familias con AF. Usted no conoce a nadie, ni siquiera especialistas, que hayan tratado con frecuencia (o que hayan oído hablar) de esta enfermedad huérfana. No existe nadie más con quien compartir esta angustia, las esperanzas de vez en cuando y las altas y bajas de una crisis tras otra.

El aislamiento tiene dos aspectos más. Primero, la calidad y dimensión de sus problemas son diferentes de las de otros padres. Su amigo se preocupa, con razón, por los problemas de comportamiento, o porque las notas no sean lo suficientemente competitivas para entrar en las mejores universidades. Su preocupación se debe a que si el último recuento de plaquetas le indica que el descenso vertiginoso continúa, su hijo quizás no vivirá lo suficiente para experimentar siquiera el primer año de universidad. ¿Habrá

otro cumpleaños, otra navidad? ¿Le permitirá el seguro de salud – si es que cuenta con uno – todo posible sustento de esperanza?

El segundo aspecto es su posible autocastigo. Usted se aparta y la gente lo presiente. Los que cuentan con más sabiduría, le hacen preguntas y le ofrecen ayuda, pero a veces hasta el más sensible de sus amigos se halla sin palabras. Ambos son conscientes de esto. Sin quererlo, puede arrancarle de sus raíces en la comunidad y del apoyo de su familia.

7. La angustia y la pena forman parte continua de sus vidas desde el comienzo. Con gusto cambiaríamos lugares con nuestros hijos, pues ya tuvimos oportunidad de vivir nuestra vida. Tenemos cosas que llenan nuestras vidas, alegrías, tragedias y hemos realizado nuestros sueños.

Cuán cruel, que un niño radiante de talento prometedor no posea la constitución genética para saber y aprender sobre este vasto y maravilloso mundo; para tomar las decisiones que moldearán su vida y tener, por lo menos, los efímeros momentos de madurez que nosotros hemos disfrutado. Cualquier padre desea ser el compañero de su hijo para compartir las experiencias que lo llevan a la madurez. Es angustiante. “Lloramos por ellos y por nosotros”, comentó el padre de un paciente con AF.

Pero existen formas útiles de hacerle frente.

1. Debemos tomar las cosas día a día y paso a paso. Un recuento sanguíneo no es necesariamente desastroso. Los recuentos pueden subir y bajar y esto es impredecible. Esta enfermedad sigue su rumbo, generalmente un largo rumbo (y mientras más se estudia la AF, más largo aparenta ser). Planifique tareas para lidiar con esta enfermedad en dosis pequeñas y manejables. No trate de vivir el mañana hoy.

2. Haga el contraataque. Ésta es la actitud y la reacción más fuerte que le podemos aconsejar. No se convierta en “la víctima”, aunque las fuerzas que le empujan en esa dirección parezcan irresistibles.

Las investigaciones actuales nos encaminan a entender los mecanismos de esta enfermedad y a posibles terapias. Los trasplantes de la médula ósea se están llevando a cabo con mejores resultados para todos los pacientes. La terapia génica da cabida a la esperanza en el futuro. Una forma positiva de combatir esta enfermedad es la recaudación de fondos para promover la investigación. También puede contraatacar instruyéndose.

El aprender sobre la AF le servirá de ayuda para abogar con fuerza por las necesidades de su niño.

3. No acepte la culpa. Todas las personas son portadoras de genes mortales. Esta enfermedad es impredecible y ninguno de los padres es culpable. Hay matrimonios que han sufrido innecesariamente por echarse la culpa a sí mismos o al otro.

4. Trabaje y converse con otras familias con AF. Estas conexiones, más que nada, pueden dar fin al aislamiento y ayudar a aliviar la pena.

5. Manténgase optimista. Los niños tienden a ser más optimistas que los adultos. Recuerde que éstos son momentos difíciles para todos en la familia, no sólo para los enfermos. La tensión nerviosa y la depresión pueden ser contagiosas; la familia debe concentrarse en las cosas positivas. Busquen ocasiones para reforzar la normalidad de la vida familiar. Dentro de lo que sea médicamente aconsejable, trate a su niño igual que trata a un niño capaz de disfrutar una extensa gama de actividades. Disfrute plenamente de cada día.

Viva la vida sabiendo que el futuro es incierto, pero que podría ser feliz. El hermano saludable de 12 años de dos hermanas con AF le dijo a sus padres: “Las niñas están bien por ahora. Están disfrutando estos momentos. Ustedes deben disfrutarlos también. No arruinen los ratos placenteros estando deprimidos y temerosos del futuro. No ha llegado aún y no saben con certeza lo que les aguarda.”

Es un buen consejo. Nosotros hacemos lo posible por seguirlo.



Apéndice C

El Papel que Juega el Médico: El Punto de Vista de Una Madre

*Lynn Frohnmayer, MSW
Co-fundadora, Fanconi Anemia Research Fund*

El Papel que Juega el Médico

No es de esperar que el médico provea tratamiento para el conflicto emocional de los padres o cónyuges, pero sería apropiado que los refiriera a un grupo de apoyo, consejero emocional u otro especialista apropiado. No obstante, el médico ejerce un poder enorme sobre el estado emocional de los que cuidan al niño. Además, el médico juega un papel importante ayudando a que la familia se aleje de la profunda desesperación, rabia y culpa, y se encamine hacia el entendimiento de la enfermedad, a preparar y tomar parte en un plan de tratamiento y mantener la esperanza.

¿Cómo Pueden Ayudarle los Médicos?

Características Útiles

Son pocos los pediatras, médicos de cabecera y hematólogos que cuentan con experiencia previa en el tratamiento de pacientes con AF. El médico debe estar dispuesto a aprender, ansioso de explorar la literatura más reciente y de localizar los informes de especialistas, además de ser capaz de dedicar tiempo a aprender nuevas estrategias terapéuticas. También ayuda inmensamente que sea una persona con interés, calor humano, preocupado por el bienestar de su paciente y por la tensión emocional por la que está pasando la familia.

Los médicos de cabecera deben dar buenas explicaciones y saber escuchar. Deben utilizar palabras que la familia pueda comprender. Los médicos deben prestar atención a nuestros miedos y preocupaciones, y responder a nuestras preguntas en términos que sean fáciles de comprender. Está bien que los médicos admitan que no tienen todas las respuestas, pero deben procurar hallarlas.

Mantener la Esperanza

El médico de cabecera debe ser honesto, franco y directo al discutir el diagnóstico de la anemia de Fanconi. Es importante que la familia sepa que esta enfermedad es muy seria y a veces mortal. Falsas promesas no ayudan. Pero a la vez, los médicos deben alentar a las familias para que mantengan la esperanza. Lo que leemos en la literatura sobre la anemia de Fanconi refleja estadísticas y tratamientos anticuados. Las estadísticas no incluyen la posibilidad de que un trasplante de médula ósea produzca resultados positivos, de que nuevos métodos de terapia génica puedan cambiar la esperanza de vida y que futuros descubrimientos puedan mejorar la tasa de supervivencia. Es importante que las familias sepan que los descubrimientos científicos han avanzado rápidamente en los últimos años y que, actualmente, muchos laboratorios trabajan arduamente con la esperanza de alcanzar nuevos tratamientos. En lo posible, se les debe hacer saber que nuevos descubrimientos podrían ayudar enormemente a mejorar el pronóstico de su hijo o de su cónyuge.

Los padres que sufren de depresión (y los padres de pacientes con AF tienen razón para estar deprimidos) deben esforzarse más que otros en ser buenos padres. Sin querer, pueden crear una atmósfera de tristeza y preocupación en sus vidas cotidianas que termina afectando la calidad de vida del paciente. Los médicos pueden ayudar enormemente a mejorar

la calidad de vida de los pacientes enfatizando el progreso e infundiéndoles esperanza.

Asociándose con las Familias

Deben darle ánimo a la familia para que aprendan todo lo posible sobre esta enfermedad y participen activamente en el plan de tratamiento. Ser parte del proceso de tomar decisiones permite a muchos confrontar la ansiedad, la depresión y la falta de control que sienten. En la relación entre el médico y la familia debe existir el respeto, se debe compartir información y participar mutuamente en las decisiones. Las personas que cuidan de los pacientes los conocen bien, están al tanto de cambios sutiles o abruptos en su condición y pueden ser una gran fuente de información.

Algunos miembros de la familia pueden sentir que es necesario pedir permiso para expresar sus preocupaciones o desacuerdos. Algunos se sienten intimidados por la autoridad médica y temen parecer tontos al hacer preguntas inapropiadas. Pero los padres tienen que vivir con las consecuencias de cualquier intervención médica y por lo tanto, deben estar de acuerdo y comprender sus decisiones. A menudo, las decisiones no son muy claras. Los resultados se desconocen y los riesgos son enormes. Los padres deben confiar en que tomaron las decisiones correctas de acuerdo a la información con que contaban en ese momento. Cuando los padres no están bien informados y no hacen las preguntas necesarias, pueden sentirse culpables si no se obtienen los resultados esperados.

Respondiendo a las Necesidades del Paciente

El interés y la empatía del médico por su paciente ayuda a fomentar una buena relación con los demás familiares. Cuando el médico demuestra calor humano e interés por el paciente, los padres sienten que sus hijos están en buenas

manos. Cuando el paciente esté preocupado por el dolor, las náuseas, el miedo o por los efectos secundarios del tratamiento, el médico debe mostrarse humano al responder a sus preocupaciones. Los padres sienten terror de que sus hijos sufran dolor sin alivio. Como autora de este capítulo, considero que gran parte del dolor físico se puede eliminar y que el manejo del dolor debe ser prioridad. Las aspiraciones de la médula ósea y las biopsias se pueden llevar a cabo con anestesia local o incluso, con anestesia general, logrando así que el paciente no experimente dolor alguno. Hace años que estos procedimientos son rutinarios en los centros de trasplante, pero las clínicas de consulta externa que también son conscientes de este importante problema pueden ofrecer los mismos servicios. Aún cuando la anestesia general sea más costosa y demande la asistencia de un anesmiólogo, no es justo que los pacientes que tienen que someterse a estos procedimientos con frecuencia, tengan que sufrir dolor sin necesidad. En raras ocasiones, debido al estado clínico del paciente, puede ser muy arriesgado someterlo a la anestesia general. Sin embargo, en la mayoría de los casos en que no se usó la anestesia general, se debió a que no se les sugirió o se les ofreció.

Comunicando los Resultados del Diagnóstico Oportunamente

Gran parte de la angustia que siente la familia produce cuando aguardan los resultados de los estudios. Desde un sencillo recuento sanguíneo (CBC) hasta una tomografía axial computerizada (CAT por sus siglas en inglés) o una imagen de resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés), los padres esperan con ansiedad las noticias con los resultados que indicarán si el ser querido está destinado a morir pronto o si ha escapado a un diagnóstico terrible. Para muchos, la espera es más dolorosa que afrontar los resultados. Una vez se sepa cuál es el problema, se puede

empezar a afrontarlo. El especialista debe asegurarse de que la familia reciba la información crucial lo más pronto posible. Si las noticias son catastróficas, siempre que sea posible, debe ser el médico de cabecera el que se las comunique.

Estimulando la Normalidad a la Vez de Mantenerse Alerta a Síntomas Extraños

Cuando sea apropiado y dentro de lo prudente, los médicos deben alentar a los pacientes para que vivan sus vidas lo más normalmente posible. Puede que sea necesario restringir las actividades físicas, pero medidas tan sencillas como el uso de cascos para proteger la cabeza pueden posibilitar ciertas actividades normales. Debe darse prioridad a mejorar la calidad de vida del paciente.

Los médicos deben mantenerse alerta a síntomas extraños y tratar de diagnosticarlos rápidamente. Por ejemplo, deben comunicarle a los pacientes y a las familias cambios que indiquen malignidades, y trabajar juntos para observar el progreso clínico del paciente.

Estar al Alcance de la Familia Cuando la Condición del Paciente Empeore

El médico no debe alejarse súbitamente de la familia cuando la condición médica del paciente empeore o se acerque a la muerte. Muchas familias opinan que esto ocurre muy a menudo y sospechan que los médicos se alejan para protegerse de sus propios sentimientos de angustia y de la reacción emocional de la familia. Pero es en estos momentos cuando las familias necesitan apoyo de forma desesperada y agradecen profundamente que los médicos les muestren empatía en los momentos más difíciles.

Actitudes y Comportamientos Que No Ayudan

Los miembros de la familia son muy conscientes de las actitudes

de los médicos que no les ayudaron en absoluto. El médico que sabe poco o nada sobre la anemia de Fanconi y no cuenta con el tiempo para educarse al respecto, no les va a servir de nada. Las familias no confían en los médicos que se muestran fríos, distantes e incomprensivos. Tampoco aprecian a los médicos que les hablan usando términos médicos complicados, los que no se toman el tiempo de responder a sus preguntas, los impacientes, condescendientes o los que no consideran lo que las familias tienen que decir o aportar.

Muchos padres cuentan historias de médicos que les pronosticaron la muerte de su hijo antes de cumplir cierta edad o dentro de un periodo de tiempo específico. Estos comentarios son devastadores para los padres y frecuentemente prueban ser falsos. Se sabe muy poco de cómo ha de progresar la enfermedad en un individuo en particular. Obviamente se desconoce el impacto positivo de futuras terapias médicas y no se discute en la literatura médica disponible hoy día.

Los médicos que se ausentan notoriamente en los momentos en que deberían ser ellos los portadores de las malas noticias o que nunca visitan al cuando se está muriendo, causan aún más angustia y dolor a la familia.

Con el exceso de trabajo, los seguros médicos (HMOs por sus siglas en inglés) y las presiones de otros pacientes, que también necesitan de cuidado especial, puede ser mucho más difícil en estos tiempos encontrar un médico con la paciencia y el tiempo para investigar una enfermedad huérfana y proveer el cuidado ideal que el paciente necesita. Pero habiendo convivido con esta enfermedad durante 15 años, he notado que la habilidad del médico, en lo que concierne a trabajar con las familias que tienen la carga de una enfermedad mortal crónica, varía enormemente. Es de suma importancia para las familias, localizar médicos que

puedan brindar al paciente el socorro físico y emocional que necesitan. Es de suma importancia para los médicos desarrollar conciencia y responder a las necesidades de este grupo de familias tan especial.

Apéndice D

Agentes Tóxicos a Evitar

*por Joyce L. Owen, PhD
Directora Emérita
Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
Eugene, Oregón*

Muchos padres han pedido información sobre los químicos tóxicos que deben mantenerse alejados de los pacientes con AF, debido a su susceptibilidad a rupturas cromosómicas, leucemia y otros tipos de cáncer. A continuación les damos varias sugerencias.

El Humo del Tabaco

El humo del tabaco contiene muchos productos químicos carcinogénicos (substancias que causan cáncer), incluyendo el benceno, el formaldehído, metales pesados, partículas radioactivas, benzopirenos y radicales libres. El humo “de segunda mano” aumenta sobremanera el riesgo de cáncer, aún en las personas que no están afectadas por la AF. Un dato de interés especial para las familias con AF es que el humo del tabaco aumenta la incidencia de leucemia, un cáncer que prevalece en los pacientes con AF. *No permita que nadie fume en su casa o cerca de su hijo.*

Los Solventes Orgánicos

Éstos pueden ser los disolventes y eliminadores de pintura, benceno, gasolina, conservantes para la madera (como por ejemplo el pentaclorofenol) y solventes de limpieza. *Éstos se absorben a través de la piel y de los pulmones.* Muchos son altamente carcinogénicos.

Herbidas (matan la mala hierba), pesticidas (matan insectos) y otros exterminadores

Éstos son altamente tóxicos; algunos son carcinogénicos y muchos están contaminados con pequeñas cantidades de químicos carcinogénicos (como las dioxinas) capaces de causar la muerte. No permita que su hijo juegue en áreas que hayan sido tratadas recientemente (la casa, el campo, el césped).

Formaldehído

Se encuentra en el humo del tabaco, las nuevas espumas de aislamiento, la madera prensada (*particleboard*) y en edificaciones de nueva construcción. Se encuentra en niveles muy altos, particularmente dañinos, en las casas a remolque nuevas o en edificios herméticamente sellados. Las alfombras manufacturadas en los Estados Unidos ya no contienen formaldehído.

Gasolina

El público está expuesto constantemente a la gasolina, una de las fuentes más grandes de benceno (el humo del tabaco es la otra fuente mayoritaria). Los niveles de benceno en la sangre de los niños son más altos cuando están dentro del automóvil cuando se le echa la gasolina. Trate de llenar el tanque cuando su hijo no esté presente. Si su hijo se encuentra en el auto, asegúrese de cerrar las ventanas. *Jamás permita que su hijo tenga acceso a la gasolina.*

Todas Clase de Humos

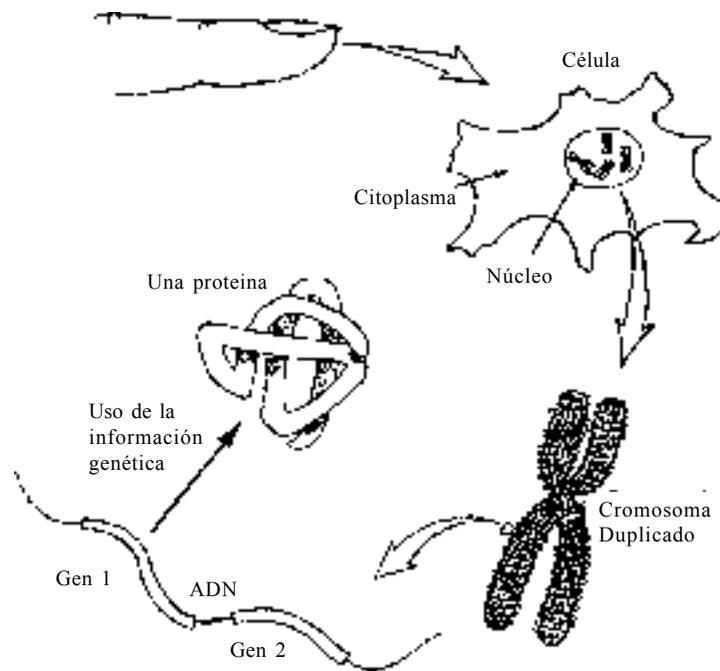
El humo de los coches, las máquinas de cortar césped, barcos, vehículos para viajar por la nieve o de cualquier motor de combustión de gasolina o aceite, son tóxicos. Al

quemar materia orgánica (gasolina, aceite, hojas, madera, plástico) se producen carcinógenos que el cuerpo absorbe fácilmente.

Apéndice E

Células, Cromosomas y Genes

El cuerpo humano se compone de más de 100 trillones de células. Cada célula (a excepción de los glóbulos rojos) contiene el genoma humano en su totalidad - es decir, toda la información genética necesaria para crear un ser humano. Esta información se encuentra en el código del ADN (ácido desoxirribonucleico). Dentro del núcleo de la célula, se encuentran 1,8288 metros (6 pies) de ADN muy enrollados y empaquetados dentro de 23 pares de cromosomas (en cada par, uno de los cromosomas procede de cada uno de los padres).



Se estima que los 46 cromosomas del cuerpo humano contienen aproximadamente de 30.000 hasta 50.000 genes individuales que determinan las características especiales que hereda cada persona.

Cada gen es un segmento de doble banda de ADN que contiene la información necesaria para construir una molécula específica, casi siempre una proteína. Esta información (o código) se basa en la variación de las secuencias de los muchos pares de las cuatro bases químicas que componen el ADN. A consecuencia de un cambio en la secuencia (mutación) o por la falta de un fragmento en dicha secuencia, puede alterarse la proteína y no funcionar correctamente, o dejar de producirse por completo.

Apéndice F

Información Básica Sobre la Herencia Autosómica Recesiva

por Sandra Grilliot, MS

[Este artículo se ha tomado de la revista TEXGENE, edición de primavera de 1991, con nuestro agradecimiento.]

Cuán difícil es responder al desconcierto de los padres cuando reciben el diagnóstico de la enfermedad genética e imploran “¿pero si no hay precedentes de esta enfermedad en ninguna de nuestras familias!” La herencia esporádica de anomalías cromosómicas y condiciones multifactoriales es fácil de comprender para la mayoría de los padres. Pero el concepto del “gen escondido” detrás de una enfermedad autosómica recesiva no está tan claro para la mayoría de la gente. Con frecuencia, los padres se enteran del riesgo autosómico recesivo que afecta su familia, pero no están al tanto de como sobrevino este riesgo. Aquí presentamos un texto breve sobre la herencia autosómica recesiva.

Comenzando con lo más básico, los genes son las unidades individuales funcionales de la herencia. Cada cromosoma consta de miles de genes. Para comparar su relación, pensemos que los genes son como las cuentas de un collar que a su vez forma el cromosoma. Los cromosomas se encuentran en pares y cada persona cuenta con 23 pares; un miembro de cada uno de los pares se hereda de cada uno de los padres. Los dos cromosomas que componen el par se parecen mucho y están de forma que por cada gen que compone el cromosoma, hay otro gen con la misma función en el otro cromosoma del par. Por lo tanto, tenemos

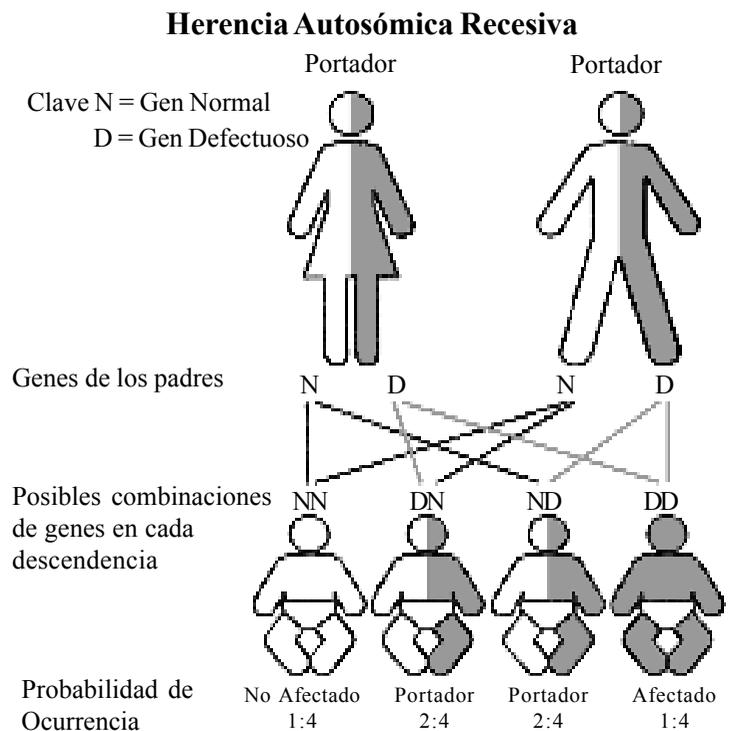
dos genes que trabajan juntos para aportar su parte de la de información genética. Mientras cada uno de los genes aporta información para la misma labor, lo hacen de distintas formas. Esta es la sutil variación que hace que existan diferencias entre nosotros, aún cuando nuestros cuerpos funcionan básicamente de la misma manera.

Se estima que los 46 cromosomas se componen de alrededor de 50.000 a 100.000 genes. Los bioestadísticos calculan que entre 5 y 8 de los 100.000 genes funcionales “son defectuosos”, es decir, que no procesan debidamente la información de como llevar a cabo su labor. *[Nota del Editor: Se estima que los 46 cromosomas del cuerpo humano contienen aproximadamente de 30.000 hasta 50.000 genes individuales que determinan las características especiales que hereda cada persona].* Afortunadamente, hemos heredado dos genes para casi todas las labores, si uno no funciona el otro puede compensar y llevar a cabo la labor. A la persona que tiene un gen que funciona bien mientras que el gen que forma el par no funciona, se le conoce como “portador” del gen defectuoso. Debido a que el gen funcional de este individuo completa su labor, no muestra problemas de salud relacionados con el gen defectuoso. Pero el portador necesita ser consciente de su condición debido a las implicaciones que pueden suponer para su descendencia.

Si en la pareja ambos son portadores, existe el riesgo de que cada uno de ellos le pase una copia del gen defectuoso al hijo. En este caso, el niño no contará con un gen funcional que compense por el gen defectuoso y el cuerpo no tendrá forma de llevar a cabo la función que se suponía fuese controlada por dicho gen. Al no llevarse a cabo propiamente la función, el niño presenta la enfermedad. Entre las enfermedades hereditarias autosómicas recesivas, se encuentran la enfermedad de Tay-Sachs, la anemia falciforme, la fenilcetonuria y la fibrosis quística.

Si ambos miembros de la pareja portan un gen recesivo, en cada embarazo existe un 25 % de probabilidad (uno de cuatro) de que el niño herede el gen recesivo de cada uno de los padres y tenga la enfermedad. Por lo tanto, también existe un 75% de probabilidad (tres de cuatro) en cada embarazo de que el niño herede por lo menos un gen funcional y no tenga la enfermedad.

Las enfermedades autosómicas recesivas solo pueden ocurrir si ambos padres son portadores del mismo gen defectuoso. Si uno de los padres porta un gen defectuoso, pero el otro padre porta dos genes que llevan a cabo la misma función, entonces su descendencia no corre el riesgo de la enfermedad ya que siempre ha de heredar al menos un gen funcional.



La disponibilidad de un diagnóstico prenatal depende de la enfermedad que porte la pareja. Hoy por hoy, existen algunas enfermedades que no se pueden detectar prenatalmente. Otras se pueden detectar, ya sea buscando directamente el gen (como en el estudio de ADN para la fibrosis quística) o localizando los productos del gen para evaluar su función y determinar si se está llevando a cabo adecuadamente (como en el análisis bioquímico para ver si los bebés con riesgo de padecer la enfermedad de Tay-Sachs producen suficiente hexosaminidasa A (hexA)).

Se debe alertar a las parejas sobre otros consejos prenatales. Primero, hay ciertas enfermedades que pueden diagnosticarse usando ciertas técnicas en ciertas etapas de la gestación y esto puede determinar cuál es la prueba prenatal apropiada. Por ejemplo, si el método de diagnosticar cierta condición es un análisis bioquímico de fluido amniótico a las 16 semanas de gestación, entonces hacer un MVC a las 10 semanas de gestación no sería la prueba ideal. Segundo, usualmente, el diagnóstico prenatal que se ofrece a la pareja es únicamente de las enfermedades que se sabe que corren el riesgo de padecer. La mayoría de los laboratorios no hacen pruebas rutinarias de enfermedades recesivas, a menos que se les notifique por adelantado que ambos padres son portadores del gen defectuoso y desean hacerse la prueba. Por lo tanto, no existen una serie de pruebas prenatales para buscar todos los posibles defectos genéticos. Finalmente, el punto más importante es, obviamente, que la decisión de hacerse un estudio diagnóstico prenatal la deben tomar las parejas en base a sus propios valores y creencias.

Apéndice G

Diagnóstico Prenatal de la AF

Susan Olson, PhD
Oregon Health Sciences University

Diagnóstico Prenatal

El diagnóstico prenatal es un proceso para determinar si existe alguna alteración en el feto que se pueda identificar. Actualmente existen más de 300 alteraciones que se pueden identificar durante el embarazo. Algunas son anomalías cromosómicas como el síndrome de Down; otras son alteraciones en un solo gen, como la anemia de Fanconi (AF). Estas alteraciones se pueden diagnosticar examinando células fetales obtenidas a través del proceso de amniocentesis o de muestras de vellosidades coriales (MVC) o sacando una célula del embrión. Algunas anomalías estructurales y del crecimiento se pueden identificar usando ultrasonografía.

Una sola prueba no basta para detectar de una vez un gran número de alteraciones. Por lo tanto, se lleva a cabo el diagnóstico prenatal cuando existen indicaciones o se sospechan anomalías basadas en la historia médica de la familia, la edad de la madre, o cualquier otro factor de riesgo.

Asesoramiento Genético

El asesoramiento genético es muy importante durante la fase del diagnóstico prenatal. La familia puede haber recibido asesoramiento cuando se diagnosticó a un familiar con la AF o puede haber considerado el diagnóstico prenatal. Sin embargo, cuando el foco de atención es el diagnóstico prenatal,

se deben explorar situaciones específicas relacionadas con las opciones disponibles, como los riesgos que conllevan los procedimientos y el manejo del embarazo.

Ecografía

En una ecografía se usan ondas de sonido para crear una imagen del feto en un monitor de televisión. Los resultados de estudios muy importantes han demostrado que no existe daño alguno para la madre o el feto a consecuencia de estas ondas de sonido. De las imágenes de la ecografía se obtienen medidas del feto para determinar su edad de acuerdo a cuantas semanas tiene (edad de gestación). La edad de gestación se calcula desde la fecha en que comenzó la última menstruación.

También se pueden identificar algunos defectos importantes, como la espina bífida y anomalías de las extremidades. Siguiendo el embarazo por medio de la ecografía se puede observar si el crecimiento es apropiado.

La ecocardiografía fetal es un tipo especial de ecografía que muestra imágenes del corazón. Esta prueba está al alcance de las familias en las que hay riesgo de padecer ciertos tipos de defectos cardíacos, o cuando las ecografías fetales de rutina son cuestionables.

La ecografía se pueden realizar al comienzo del embarazo, entre las 11 y las 13 semanas de gestación, para medir la translucencia nucal (el ancho del espacio lleno de líquido detrás del cuello del feto). Esta medida se usa para determinar el riesgo que existe de anomalías cromosómicas tales como el síndrome Down. No es un diagnóstico, tan sólo es un indicador de que haya más riesgo de anomalías cromosómicas. Se requieren otros estudios para un diagnóstico más específico.

Amniocentesis

La amniocentesis conlleva la extracción de una pequeña cantidad (aproximadamente 29,55 mililitros o una onza) del líquido amniótico (el líquido que se encuentra alrededor del feto) introduciendo una aguja muy fina que atraviesa el abdomen, las paredes uterinas y el saco amniótico. Durante la amnioscintesis, se visualizan el feto y el líquido amniótico usando la ecografía para guiarse en la posición de la aguja. La amnioscintesis se lleva a cabo entre las 14 y 16 semanas de edad gestacional.

El líquido amniótico contiene células que se han desprendido de la piel del feto y han sido eliminadas en la orina fetal. Estas células vivas se crecen en cultivos para pruebas diagnósticas. Los cromosomas se analizan y se llevan a cabo ensayos químicos y estudios de ADN según lo indicado.

Muestra de Vellosidades Coriales (MVC)

La muestra de vellosidades coriales se obtiene introduciendo un catéter fino de plástico a través de la cervix o introduciendo una aguja fina a través de las paredes abdominales y de las paredes uterinas. Las células se extraen de una parte específica de la placenta. Se usa la ultrasonografía para guiar la posición del catéter o la aguja. La MVC se lleva a cabo entre las 10 y 12 semanas de gestación.

Las células que se extraen se contienen en estructuras llamadas vellosidades coriales, que son representaciones genéticas del feto. Las vellosidades pueden ser procesadas de inmediato o cultivadas, dependiendo del tipo de prueba genética que se desee llevar a cabo.

Diagnóstico Genético Preimplantatorio (PGD por sus siglas en inglés)

Un nuevo método de diagnóstico que consiste en un muestreo de una o dos células de un embrión poco después de la fertilización. El diagnóstico genético preimplantatorio requiere el uso de técnicas de reproducción asistida (ARTs por sus siglas en inglés). Tras la fertilización *in vitro*, se pueden examinar uno o más de los cuerpos polares del huevo fertilizado para determinar el contenido genético del huevo que se está madurando. Otro método sería mantener los embriones en cultivo hasta que alcancen la etapa de 6-10 células en el día 3 post-inseminación. Entonces se extraen una o dos células de estos embriones. Tras una biopsia, los embriones se mantienen en cultivo hasta que alcanzan una etapa de mayor madurez, en el día 5 ó 6.

La célula o células extraídas del huevo fertilizado se analizan para identificar defectos cromosómicos o del ADN. Solamente los embriones que no tienen la alteración específica se transfieren de vuelta a la madre. El diagnóstico prenatal tradicional por amniocentesis o por muestra de vellosidades coriales es el que se recomienda para confirmar los resultados del diagnóstico genético preimplantatorio. Las familias con mutaciones identificadas de AF son las únicas candidatas para el diagnóstico de AF preimplantatorio.

Riesgos

La amniocentesis y la muestra de vellosidades coriales son procedimientos relativamente seguros. No obstante, hay una pequeña posibilidad de que ocurra un aborto espontáneo o alguna otra complicación después del procedimiento. Actualmente, se cree que los riesgos son muy pequeños y que, por lo tanto, se pueden llevar a cabo

estos procedimientos en pacientes con el riesgo de procrear hijos con enfermedades genéticas.

El diagnóstico genético preimplantatorio es un procedimiento muy nuevo y aún se desconocen todos los riesgos para el embrión. Hasta ahora no ha aumentado la cantidad de bebés que nacen con anomalías congénitas a raíz de este procedimiento, ni han predominado anomalías congénitas específicas.

Análisis de Laboratorio

Análisis de Rupturas Cromosómicas

La norma para el diagnóstico de la AF ha sido hasta ahora el análisis de las rupturas cromosómicas. La prueba comprende la exposición de las células a agentes que perjudican el ADN, en particular a la mitomicina C (MMC) y al diepoxibutano (DEB). El diagnóstico se lleva a cabo tras observar el aumento de rupturas cromosómicas y formaciones radiales sobre los controles normales. Es necesario observar los cromosomas para llevar a cabo este análisis, con lo cual, también es posible determinar si el feto tiene alguna anomalía cromosómica como el síndrome de Down.

Diagnóstico Utilizando el ADN

Con la identificación y caracterización de los genes para cada grupo de complementación vendrá también la habilidad de diagnosticar el embrión o el feto con el defecto genético que causa la AF. Si el defecto genético es conocido en una familia, se puede extraer el ADN del líquido amniótico o de células de las vellosidades coriales para llevar a cabo un análisis de mutaciones. Es crítico para el diagnóstico que se describan las mutaciones específicas de cada familia ya que no todas las familias tienen el mismo defecto. La prueba de ADN depende de si se conocen las mutaciones.

Otras Pruebas

Usando las mismas muestras que se usan para las pruebas de la AF, se pueden hacer más pruebas para determinar si en las familias existen otros riesgos genéticos. Una de las funciones importantes de la sesión de asesoramiento genético es trazar los riesgos. Además, algunas familias podrían interesarse en determinar la compatibilidad del HLA del embrión o el feto con el de un hermano con AF. Los consejeros genéticos y los médicos genetistas están a su disposición para discutir cualquier pregunta o duda relacionada con el proceso del diagnóstico prenatal.

Apéndice H

Análisis de las Mutaciones de los Genes de AF Clonados

Arleen Auerbach, PhD

The Rockefeller University, Nueva York, NY

Gracias a los estudios de hibridación celular se ha demostrado la extensa heterogeneidad genética en la anemia de Fanconi (AF) y se conocen al menos ocho grupos de complementación. Ya se han clonado los genes de los grupos de complementación FA-C (*FANCC*), FA-A (*FANCA*), FA-G (*FANCG*) y FA-F (*FANCF*) y las secuencias de estos cuatro genes son de dominio público. [Nota del Editor: Para septiembre 2001 ya se han clonado también los genes de los grupos de complementación FA-D2 (*FANCD2*) y FA-E (*FANCE*)]. El conocimiento de la secuencia de ADN y de la organización molecular de estos genes nos ha permitido detectar las modificaciones en el ADN de los pacientes con AF y miembros de sus familias. Estas variaciones en la secuencia de ADN son responsables de la enfermedad y se denominan “mutaciones”.

En la actualidad utilizamos en los laboratorios la tecnología de los vectores de terapia génica para determinar a cuál de los grupos de complementación pertenece un paciente. Con ello sabremos en que gen de AF debemos buscar las mutaciones en una determinada familia. El 90% de los casos de AF se encuentran en los grupos de complementación FA-A, FA-C y FA-G; los otros grupos son por tanto poco frecuentes. Esto supone que la detección de las mutaciones

debe ser factible para la mayoría de las familias con AF. Una vez que se identifican una o varias mutaciones en un paciente con AF, la información puede ser usada para detectar familiares portadores de la mutación, así como para el diagnóstico prenatal y postnatal en esa determinada familia. El diagnóstico de familias con AF, en las que no se conoce la mutación, se realiza cultivando en el laboratorio las células del paciente con un agente que dañe el ADN como es el diepoxibutano (DEB) y luego analizando las rupturas cromosómicas inducidas; no se pueden detectar portadores con este método.

Se ha determinado que un 15% de los pacientes del Registro Internacional de Anemia de Fanconi (IFAR por sus siglas en inglés) presentan mutaciones en el gen *FANCC*, basándose en el análisis del ADN genómico obtenido de muestras de sangre periférica o de líneas celulares derivadas de estos pacientes. En base a estos resultados, dichos pacientes se clasifican como grupo de complementación FA-C. Tras examinar la totalidad de la región codificante para el gen *FANCC* utilizando el ADN genómico de un gran número de pacientes del IFAR con AF, se han encontrado tres mutaciones comunes (IVS4+4A>T, R548X y 322delG) y varias poco frecuentes (Q13X, R185X y L554P). Basándonos en estos datos hemos desarrollado pruebas específicas para la rápida detección de estas seis mutaciones en el gen *FANCC*.

Estas pruebas se han utilizado para: (1) buscar las mutaciones en los pacientes con AF recién diagnosticados; (2) el diagnóstico prenatal en las familias FA-C; (3) la detección de portadores en las familias FA-C y (4) la detección de portadores en individuos sanos de poblaciones de alto riesgo. Estos estudios nos han confirmado que aproximadamente el 15% de las familias del IFAR con AF presentan mutaciones en el gen *FANCC*. La mutación IVS4+4A>T (IVS4, intrón

4) se encontró de forma exclusiva en individuos de origen judío Ashkenazi y muchos de los judíos Ashkenazi afectados por la AF tienen esta mutación específica del gen *FANCC*. En nuestro estudio, los pacientes con las mutaciones IVS4, R548X (exón 14) y L554P (exón 14) presentaron múltiples defectos congénitos asociados con la forma clásica de AF y presentaron anormalidades hematológicas a una edad temprana. Los pacientes con las mutaciones 322delG (exón 1) y Q13X (exón 1) no suelen presentar defectos congénitos obvios y el fallo de la médula ósea progresa más lentamente que en los pacientes con IVS4 o R548X. Los portadores de las mutaciones 322delG, R185X, R548X y L554P tienen antecesores del norte de Europa; la mutación Q13X procede del sur de Italia. La población de los Estados Unidos es racial y étnicamente muy variada, y diferentes mutaciones en genes de AF parecen haberse originado en distintos grupos ancestrales (Efecto Fundador), esta heterogeneidad explica la frecuencia de las distintas mutaciones del gen *FANCC* encontradas en la población objeto de estudio. La frecuencia relativa de los distintos grupos de complementación de AF, así como la frecuencia de las mutaciones específicas dentro de cada grupo de complementación, sería distinta en estudios de poblaciones con menor diversidad étnica, como ocurre en algunos países europeos.

Para determinar la frecuencia de portadores de la mutación IVS4 en la población judía de origen Ashkenazi se analizaron unas 3.200 muestras de ADN pertenecientes a individuos sanos de dicha etnia. En estas muestras se analizó la presencia de las mutaciones IVS4 y 322delG así como la de Tay-Sachs, fibrosis quística y otras enfermedades genéticas que se dan con frecuencia en la comunidad judía; se identificaron 41 portadores de la mutación IVS4, con una frecuencia de portadores mayor del 1%. En esta población no se encontraron

portadores de la mutación 322delG.

Se realizaron estudios de ligamiento, con marcadores de ADN para una región del cromosoma 9q que está altamente ligada al gen de AF, en 49 familias del IFAR en las que había dos o más hermanos afectados o los padres procedían de una misma familia. Los resultados de estos estudios confirmaron nuestros datos de los ensayos de mutaciones específicas identificando familias del grupo FA-C. Los análisis de ligamiento también reforzaron nuestra habilidad para realizar el diagnóstico prenatal y la detección de portadores en familias del grupo FA-C en las que una mutación había sido identificada pero se desconocía una segunda.

Se han reportado más de 85 mutaciones en el gen *FANCA* en el mundo; nuestro laboratorio ha identificado en el gen *FANCA* al menos 50 mutaciones de la línea germinal únicas, que no son meras variantes de la enfermedad sino que están relacionadas con la misma. Estas mutaciones se distribuyen a lo largo del gen provocando cambios en la secuencia de aminoácidos (mutaciones de sentido alterado o *missense*), terminación prematura de la proteína por aparición de un codón de parada (mutaciones sin sentido o *nonsense*), problemas en la maduración del ácido ribonucleico (*splicing*) y cambios en la pauta de lectura de la secuencia (*frameshift*). Un gran número de las mutaciones son microdeleciones y/o microinserciones asociadas a secuencias específicas denominadas puntos calientes de mutación (*hot spots*). Los individuos afectados comparten pocas mutaciones del gen *FANCA*, exceptuándose las dos mutaciones más comunes, 3788-3790del y 1115-1118del, que portan cerca del 5% y 2% de los alelos del gen *FANCA* en la población del IFAR. Los pacientes del IFAR con la mutación 1115-1118del son originarios del norte de Europa, mientras que el origen de los

portadores de la mutación 3788-3790del es muy variado; nuestros estudios muestran que esta mutación se originó en al menos dos sitios distintos.

El abanico de mutaciones del gen *FANCA* también incluye una variedad de grandes deleciones dentro del gen que son difíciles de detectar con simples pruebas moleculares; al menos el 50% de las mutaciones encontradas en el gen *FANCA* entran dentro de esta categoría. La heterogeneidad en el abanico de mutaciones y la presencia de grandes deleciones en el gen hacen del diagnóstico molecular de la AF una difícil tarea. Incluso si se identifica el grupo de complementación, la posterior identificación de las mutaciones específicas en una familia puede llevar todavía mucho tiempo, pero este paso es necesario para ofrecer un rápido diagnóstico prenatal, detectar portadores y dar consejo genético. La presencia de regiones específicas del gen *FANCA* con gran número de mutaciones, sugiere que *FANCA* tiene una mayor tasa de mutación que el resto de los genes de los otros grupos de complementación de la AF, lo cual explicaría por qué casi dos tercios del número total de pacientes con AF pertenecen al grupo FA-A. Esto también suscita la posibilidad de que *FANCA* sea susceptible de incrementar la mutación somática, lo cual implicaría un riesgo de cáncer en los heterocigotos del grupo FA-A. Actualmente se están analizando las implicaciones moleculares y epidemiológicas de esta hipótesis.

Los resultados de los estudios de correlación de genotipo con fenotipo en pacientes del IFAR con mutaciones en el gen *FANCA*, muestran que la edad media en la aparición de manifestaciones hematológicas en estos pacientes es de siete años. Esta edad media de inicio es similar a la encontrada en los pacientes del IFAR con mutaciones en el exón 1 del gen *FANCC*, los cuales tienen mejor pronóstico que otros pacientes de *FANCC*. No se encontraron diferencias

significativas en la edad media de inicio entre hombres y mujeres. La mayoría de los pacientes del IFAR presentan baja estatura, manchas *café-con-leche* y microftalmia, pero pocos tienen malformaciones congénitas importantes.

Hemos analizado las mutaciones del gen *FANCG* en muestras de ADN genómico de un total de 307 pacientes con AF del IFAR, no emparentados entre sí y pertenecientes a distintas razas y etnias. Se excluyeron del estudio los pacientes del IFAR con mutaciones conocidas en los genes *FANCA* y *FANCC*. Se identificaron un total de 19 mutaciones distintas posibles causantes de AF. Estimamos que FA-G cuenta con el ~10% de los pacientes con AF. Las mutaciones patogénicas más frecuentes en la población del IFAR son: IVS3+1G>C (coreanos/japoneses); IVS8-2A>G (brasileños); IVS11+1G>C (canadienses franceses); 1184-1194del (europeos del norte) y 1794-1803del (europeos del norte). En pacientes del grupo FA-G la edad media de inicio de anomalías hematológicas fue de 4,8 años. Muchos de ellos presentan un fenotipo grave mientras que una pequeña parte de estos pacientes de FA-G muestran un leve fenotipo con menos malformaciones congénitas importantes y un inicio tardío de las anomalías hematológicas. Estos resultados son similares a los encontrados para el gen *FANCC*; los subgrupos IVS4 y exón 14 están asociados a un fenotipo más grave comparados con el subgrupo del exón 1 que presenta un mejor pronóstico.

Ahora que la mayoría de los genes responsables de la AF han sido identificados, esperamos que la detección de mutaciones y el posterior análisis de la correlación genotipo/fenotipo nos ayudará en la predicción de las consecuencias clínicas y en la toma de decisiones con respecto a los tratamientos que se deben aplicar. Nos ofrecemos con agrado a proporcionar información a las familias con AF y a sus

médicos, acerca de la detección de mutaciones de AF en nuestro laboratorio.



Apéndice I

Análisis de Compatibilidad y Selección de Donantes para el Transplante de Células Hematopoyéticas: El Sistema HLA y Factores Genéticos del Transplante

*por John A. Hansen, MD
Fred Hutchinson Cancer Research Center
University of Washington
Seattle, Washington*

Introducción

Los tejidos transplantados de un individuo a otro provocan unas reacciones similares a las respuestas inmunológicas que se producen tras una infección o una vacuna. Si la respuesta al transplante es lo suficientemente fuerte se puede dar el rechazo del injerto o la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Se da el rechazo del injerto cuando un número suficiente de células del sistema inmune funcional del paciente sobreviven a la terapia de acondicionamiento que precede al transplante. Prevenir el rechazo en la mayoría de los pacientes supone la utilización de inmunosupresores. Las células T competentes presentes en el injerto de células hematopoyéticas pueden causar EICH. La EICH se puede prevenir o modificar sustancialmente con terapia de inmunosupresión tras el transplante o eliminando del injerto las células T del donante antes del transplante. Se puede disminuir la intensidad de la respuesta ante el transplante si el donante y el receptor son

compatibles para los antígenos de tejido codificados por los genes del sistema HLA.

El Sistema HLA

Los antígenos HLA están controlados por una familia de genes estrechamente ligados conocida como complejo mayor de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés) (Figura 1). Las moléculas HLA se encuentran en la superficie celular; pueden ser reconocidas por las células T e identificadas por sueros de tipificación de HLA. Los genes individuales que codifican antígenos HLA se denominan alelos. Los métodos convencionales de tipificación serológica son útiles para clasificar los antígenos HLA en distintos grupos. Sin embargo, los sueros de tipificación no pueden reconocer todos y cada uno de los tipos codificados por los distintos alelos. Por ejemplo,

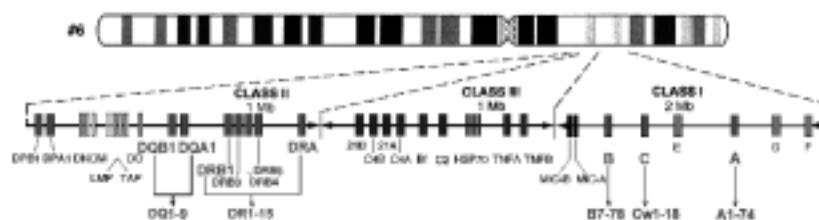
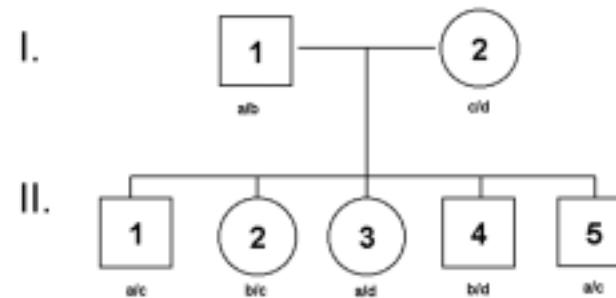


Figura 1. Los genes del sistema HLA comprenden un fragmento de ADN de 4 megabases en el brazo corto del cromosoma número 6. Los genes de HLA heredados de cada uno de los padres constituyen un haplotipo. Existen al menos seis grupos distintos de antígenos de superficie celular que funcionan como antígenos en un transplante: los antígenos de clase I HLA-A, B y C y los de clase II HLA-DR, DQ y DP (HLA-A, B, C, DR, DQ y DP). Los antígenos de clase I están formados por dos proteínas, microglobulina beta 2 y una cadena pesada codificada por los genes HLA-A, B o C. Los antígenos de clase II están también formados por dos proteínas, una codificada por el gen alfa DR, DQ o DP y la otra codificada por el gen beta DR, DQ o DP.

DRB1*0401 y *0405 son alelos distintos, pero las moléculas que ambos codifican están tipificadas serológicamente como DR4.

Las células T pueden distinguir entre DRB1*0401 y *0405; por lo tanto, las diferencias entre estos dos alelos estrechamente relacionados parecen funcionalmente importantes. Compatibilizar sólo para el antígeno DR4 no es adecuado para asegurar la identidad genética.

Los genes HLA heredados de cada uno de los padres constituyen un *haplotipo* HLA. La segregación de los *haplotipos* HLA dentro de una familia se ilustra en la Figura 2. En este ejemplo los haplotipos parentales se identifican como “a” y “b” (paterno, I.1) y “c” y “d” (materno, I.2). Cada uno de los cuatro haplotipos HLA puede ser fácilmente



Parental haplotypes

a: A1, B8, C*0701, DRB1*0301 (DR3), DQB1*0201 (DQ2) c: A2, B44, Cw6, DRB1*0401 (DR4), DQB1*0301 (DQ3)
 b: A3, B7, C*0702, DRB1*1501 (DR2), DQB1*0601 (DQ1) d: A31, B35, Cw4, DRB1*0101 (DR1), DQB1*0601 (DQ1)

Figura 2. Segregación de haplotipos HLA dentro de una familia. En la familia que aquí se presenta, los cuatro haplotipos parentales (paterno = a y b, materno = c y d) pueden ser identificados claramente entre los padres y su descendencia. Los individuos II.1 y II.5 han heredado los mismos dos haplotipos. Por lo tanto son genóticamente HLA-idénticos.

identificado porque los padres son heterocigotos para todos los loci HLA examinados (A, B, C, DR y DQ), y cada locus expresa un antígeno distinto. El hermano II.1 (el paciente) y el II.5 han heredado los mismos dos haplotipos parentales ("a" y "c"); por definición, estos dos hermanos son HLA- idénticos. Hay seis grupos de antígenos celulares de superficie (A, B, C, DR, DQ y DP) (Figura 1). En base a su estructura y función biológica estos antígenos se subdividen en moléculas de clase I y de clase II. Los antígenos de clase I HLA-A, B y C están formados por la unión de dos moléculas, una pequeña proteína denominada microglobulina beta 2 (b2m) y una cadena pesada codificada por el locus HLA-A, B o C. El gen para b2m no varía de una persona a otra. Sin embargo, los genes HLA-A, B y C son altamente polimórficos. Los antígenos de clase II HLA-DR, DQ y DP constan de dos cadenas pesadas codificadas por genes homólogos (Figura 1). El antígeno HLA-DR1-18 es producto del gen DRA, que es el mismo en todos los individuos y del gen DRB1, que es altamente polimórfico. En algunos haplotipos se puede encontrar un segundo gen DRB (DRB2, DRB4 o DRB5). Los genes DRA/DRB3 codifican por los antígenos HLA-DR52, DRA/DRB4 codifican por HLA-DR53 y DRA/DRB5 codifican por HLA-DR51. Las moléculas HLA-DQ y los antígenos DP están también codificados por un par de genes DQA1/DQB1 y DPA1/DPB1, respectivamente.

Los antígenos y alelos HLA tienen distinta nomenclatura. Cada locus HLA se designa con una letra mayúscula (A, B, C, DRA, DRB1, DRB3, DQB1, etc.). Los antígenos definidos por serología se identifican por números de uno o dos dígitos (por ejemplo A2, DR4, DR11, etc.). Los alelos se identifican por números de 4 ó 5 dígitos precedidos de un asterisco (por ejemplo A*0201, A*0202, DRB1*0401, DRB1*0405, etc.). Los tipos de ADN pueden definirse con un nivel intermedio de resolución (por ejemplo, A*02, DRB1*04) equivalente al

tipo asignado serológicamente o definidos como (A*0201 ó *0202) por tipificación de alta resolución.

Tipificación de HLA

La tecnología para la tipificación HLA y la búsqueda de donante compatible ha evolucionado sustancialmente en las dos últimas décadas. En la mayoría de los laboratorios de tipificación clínica se utilizan dos métodos básicos: serología y ADN o tipificación molecular.

Serología

La serología se basa en el uso de anticuerpos o antisueros recogidos de pacientes transfundidos o de mujeres multíparas inmunizadas durante el embarazo contra el HLA fetal heredado del padre. La serología ha sido el pilar de la tipificación HLA durante más de 30 años. Sin embargo, los anticuerpos inducidos por los antígenos HLA no detectan todas las diferencias estructurales que distinguen las moléculas HLA de los distintos individuos. Muchas de estas diferencias pueden ser reconocidas por las células T; por lo tanto, es importante la compatibilidad de alelos específicos en el trasplante. La serología sólo proporciona una tipificación de *resolución baja o intermedia* debido a su limitación en la detección de variedad genética.

Tipificación Molecular

El tipificación molecular implica la detección de la variación del ácido nucleico por secuenciación del ADN o indirectamente por tipificación del ADN con cebadores específicos de secuencia (SSP por sus siglas en inglés) o con sondas de oligonucleóticos específicos de secuencia (SSOP por sus siglas en inglés). Se utiliza el método de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) para amplificar fragmentos seleccionados del ADN para los ensayos de hibridación con SSOP, o también se puede utilizar la PCR para amplificar secuencias de ADN detectadas por SSP. La

SSOP y la SSP pueden dar lugar a una tipificación de *alta resolución*, dependiendo de la estrategia global y del número de cebadores y sondas usados. La secuenciación de los genes HLA es definitiva en la detección de variaciones y compatibilidades; sin embargo, es relativamente caro y el método todavía no está adaptado fácilmente para la tipificación a gran escala.

Hoy en día, tanto la serología como los métodos moleculares son empleados de forma rutinaria en los laboratorios clínicos para la tipificación de los antígenos HLA. La tipificación de los antígenos HLA-A, B y C todavía se realiza mayormente por serología, mientras que la tipificación por ADN se emplea más para DR, DQ y DP. La tipificación por ADN a nivel de alelos es todavía un intenso trabajo que consume mucho tiempo, pero hoy en día se entiende que la tipificación de alta resolución es necesaria para la óptima selección del donante. La tecnología de tipificación por ADN está constantemente mejorando; es probable que dentro de pocos años sea posible que toda la tipificación clínica de HLA y la compatibilidad del donante se basen en ADN con métodos de alta resolución.

Cultivo Mixto de Linfocitos (MLC)

El ensayo del cultivo mixto de linfocitos ha sido una importante prueba de confirmación para demostrar la identidad de HLA. Sin embargo, la tipificación del ADN parece ser lo suficientemente eficiente como para no tener que realizar el MLC.

Polimorfismo del HLA y Diversidad Dentro de la Población Humana

Se estima que el número teórico de genotipos HLA-A, B, C, DR, DQ y DP distintos, supera el número de habitantes de la tierra, basándose en el gran número de alelos de HLA y el extenso número de posibles combinaciones de estos alelos para formar haplotipos únicos. Sin embargo, los

antígenos HLA no se distribuyen al azar. Hay combinaciones con mayor probabilidad que otras (Figura 3), y ciertos antígenos codificados por distintos loci se encuentran juntos en el mismo haplotipo con mayor frecuencia de lo esperado. Por ejemplo, la frecuencia esperada del haplotipo HLA-A1, B8, DR3 en caucásianos es del 0,02%, sin embargo la frecuencia que se observa es del 6,1%. Esta asociación preferente entre A1, B8 y DR3 se conoce como desequilibrio de ligamiento positivo. Un individuo con un haplotipo común, en el que determinados alelos muestran una asociación significativa, encontrará con

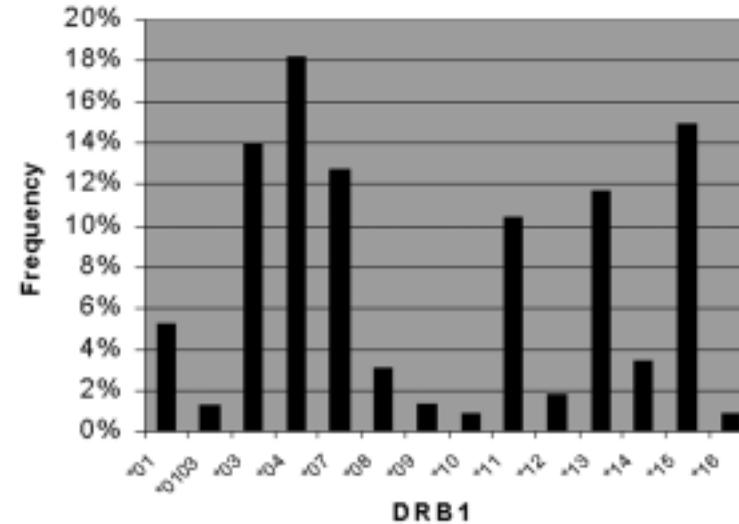


Figura 3. Frecuencia de los genes HLA-DRB1 en caucásianos. DRB1*04 es el gen HLA-DRB1 que aparece con mayor frecuencia en los caucásianos del noroeste del Pacífico y DRB1*10 y DRB1*16 (2) son menos frecuentes. Sin embargo, DRB1*04 puede a su vez subdividirse en al menos 32 distintas formas alélicas (DRB1*0401-32) cada una de ellas codificando por un antígeno DR4 lo suficientemente distinto como para que las células T lo distingan del resto.

una mayor probabilidad un donante compatible, en comparación con pacientes de haplotipos poco comunes.

Compatibilidad del HLA y Selección del Donante

Hermano HLA-idéntico

Un hermano HLA-idéntico es el donante ideal para un trasplante de células hematopoyéticas. La probabilidad de que dos hermanos sean HLA-idénticos es del 25%. Esta probabilidad aumenta al 30% en el caso de Norteamérica, pero en países donde la media de hijos por familia es baja, la probabilidad de encontrar un hermano HLA-idéntico puede ser mucho más baja. Si el paciente sufre de una enfermedad hereditaria, un hermano HLA-idéntico debe ser excluido como donante si porta el gen o genes anormales.

Familiares HLA Haploidénticos Parcialmente Compatibles

El riesgo de rechazo del injerto y la severidad de la EICH se incrementan con la disparidad de los HLA entre el donante y el receptor. Sin embargo, ha habido trasplantes exitosos en los que sólo se compatibilizó por HLA-A, B o DR. Desgraciadamente, este tipo de trasplantes no han tenido éxito en pacientes con anemia aplásica, talasemia y AF. La razón es que dichos pacientes no toleran muy bien el intenso régimen de acondicionamiento necesario para asegurar que el injerto no sea rechazado, así como la terapia inmunosupresora adicional.

Donantes HLA compatibles No Emparentados

Se debe empezar la búsqueda de un donante no emparentado tan pronto como sea posible, antes de que la condición del paciente requiera medidas urgentes. La búsqueda se inicia usualmente en el registro de donantes a nivel nacional y si es necesario se amplía a registros de otros países. Actualmente se encuentran disponibles a nivel mundial más

de seis millones de voluntarios HLA-A y B tipificados. Alrededor del 40% han sido también tipificados para HLA-DR. En 1999, la probabilidad de encontrar un donante compatible HLA-A, B, DR durante la búsqueda inicial era mayor del 80% para los pacientes de origen caucásico. Sin embargo, estas estadísticas no son tan alentadoras para la búsqueda de donantes no emparentados para los pacientes de raza negra, asiática o hispana; esto se debe a la escasa representación de estos grupos raciales entre los donantes disponibles. Sólo la participación de donantes voluntarios de distintas razas puede resolver este problema.

Muchos de los potenciales donantes identificados en la búsqueda preliminar serán excluidos en el proceso de confirmación de la tipificación. Si se dispone de un donante compatible HLA-A, B, DR, la probabilidad de que la tipificación de ADN de *alta resolución* pruebe que el donante es compatible para los alelos DRB1 es tan sólo del 40%. Si se dispone de dos o tres HLA-A, B, DR donantes idénticos, la probabilidad de encontrar una compatibilidad de DRB1 es del 65% y 90% respectivamente. Cerca del 50% de los pacientes que empezaron la búsqueda de un donante no emparentado en 1998 han encontrado un donante suficientemente compatible. La duración media de la búsqueda de un donante no emparentado, para los pacientes transplantados en 1993, fue de unos 5,5 meses (rango, 1-48 meses). Recientemente, se ha conseguido reducir el tiempo de espera a 4 meses, lo cual supone un tiempo razonable para la mayoría de los pacientes estables. Desafortunadamente, los pacientes con un fallo severo de la médula, una mielodisplasia con alto número de blastos o un alto riesgo de una grave leucemia no pueden esperar más de tres meses para un trasplante. Las indicaciones y la viabilidad de un trasplante y la posible disponibilidad de un donante HLA compatible no

emparentado, deben tenerse en cuenta y ser parte de la estrategia global de tratamiento.

Resumen

La disponibilidad de un donante y la compatibilidad HLA son factores limitantes para muchos de los pacientes que necesitan un trasplante de células hematopoyéticas. El factor tiempo puede ser crítico para el éxito del trasplante y la búsqueda de un donante adecuado puede llevar mucho tiempo. La posibilidad de un trasplante debe considerarse como parte del tratamiento global tan pronto como se diagnostique la enfermedad, de este modo, se contará con el tiempo suficiente para identificar un donante adecuado. Los criterios de compatibilidad de donantes están en continua evolución, pero siempre que sea posible se ha de tratar de prolongar la búsqueda hasta encontrar el más adecuado. La incompatibilidad de alelos incrementa el riesgo de fallo del injerto y de EICH. Los peligros que supone un trasplante de un donante HLA no compatible han desalentado su realización sobre todo en pacientes de AF. Son necesarias mejoras en la seguridad y la efectividad de las terapias de inmunosupresión y tratamientos menos tóxicos para la eliminación de células malignas; con ello se conseguirá mejorar la seguridad y efectividad del trasplante y por tanto, se podrá aplicar en un mayor número de pacientes.

Apéndice J

Transplante de Hermanos Donantes Compatibles para Pacientes con AF

Richard E. Harris, MD

Director Médico

Programa de Transplante de Células Madre

Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Antecedentes

La anemia de Fanconi es un trastorno poco común con sólo 1.000 casos reportados en registros y en la literatura actual. La mayoría de los niños con AF desarrollan anemia aplásica grave entre las edades de 6 a 7 años. Sin embargo, la anemia aplásica puede aparecer incluso al año o a los dos años de edad. En el extremo opuesto, hay adultos que aún tienen recuentos normales o muy cerca de lo normal.

Cuando aparece la anemia aplásica grave, los niños con AF usualmente muestran un aumento de tamaño de los glóbulos rojos (volumen globular de alto promedio; $MCV > 100$). Luego, con el tiempo, se desarrolla la anemia, seguida por un recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia) y finalmente, un recuento bajo de glóbulos blancos. Estas citopenias conducen a la anemia, hemorragias y moretones.

Según progresa la enfermedad con los años, ocurre una producción anormal de células sanguíneas en la médula ósea y la mayoría de las células de la médula mueren antes de ser liberadas como glóbulos maduros (síndrome mielodisplásico - MDS por sus siglas en inglés). Esto a menudo se asocia con anormalidades de los cromosomas

en las células de la médula (un clon, por ejemplo, con “monosomía 7”, sólo una copia del cromosoma 7). La producción anormal de células de la médula podría eventualmente causar leucemia (cáncer de la médula ósea). De ahí que los niños con anemia de Fanconi puedan fallecer de anemia aplásica grave, hemorragias, infecciones, síndrome mielodisplásico o leucemia.

Hoy día la anemia aplásica solo se puede curar con el trasplante de células madre. El trasplante sirve además para evitar que se desarrollen más tarde clones citogenéticos anormales, síndrome de mielodisplasia y leucemia. El trasplante de células madre quizás no sirva para alterar la incidencia de otras malignidades que se ven en pacientes con AF, como por ejemplo el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello y de los tumores genitourinarios¹. De hecho, puede aumentar la incidencia debido a la exposición a las drogas de quimioterapia y a la radiación a que se expone el paciente cuando se prepara para recibir el trasplante.

¿Qué es el Trasplante de Células Madre?

El trasplante de células madres se lleva a cabo administrando una terapia previa para preparar al paciente, como por ejemplo, una dosis alta de quimioterapia y radiación, diseñada para destruir la médula ósea debilitada y suprimir el sistema inmunológico del paciente, previniendo así el rechazo de las células madres del donante. En el caso de los niños con AF, esta terapia consiste comúnmente en la administración de ciclofosfamida durante algunos días (Cytosan® o CTX, un fármaco de quimioterapia contra el cáncer) y un día con terapia de la radiación. Además, se administran fármacos para suprimir el sistema inmunológico para evitar rechazo del injerto y además evitar la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). La EICH es un ataque inmunológico en el que las

células del donante atacan los tejidos del paciente causando en ocasiones erupciones cutáneas, diarrea e inflamación del hígado (hepatitis). Los fármacos de inmunosupresión más comunes son la ciclosporina y la globulina antitimocito (ATG).

Las células madre del donante generalmente se obtienen bajo anestesia general en el quirófano usando un procedimiento denominado extracción de médula. Este procedimiento toma de 1 a 2 horas y se lleva a cabo introduciendo agujas en los huesos pélvicos y aspirando la médula usando una jeringuilla. Luego, la médula se introduce en una de las bolsas del banco de sangre y se le inyecta al paciente por vía intravenosa como si fuera una transfusión de sangre normal. Las nuevas células madre de la médula circulan por la corriente sanguínea del paciente, y luego, se asientan en el espacio donde estaba la médula del paciente. Ahí se establecen para producir más células de médula ósea. Al cabo de 2 ó 3 semanas, los recuentos sanguíneos comienzan a elevarse. Primero aumenta el recuento de glóbulos blancos, luego la nueva médula produce glóbulos rojos y finalmente aumenta el recuento de las plaquetas. Los recuentos sanguíneos vuelven a la normalidad alrededor de uno o dos meses después del transplante.

Las células sanguíneas del cordón umbilical también pueden usarse como fuente de células madre para el transplante²⁰⁻²¹. La sangre de la placenta, al momento de dar a luz, contiene una gran cantidad de células madre para crear células sanguíneas. Si estas células se obtienen cuando nace un hermano que no tiene AF, y son HLA compatibles con las del niño con AF, entonces, estas células pueden usarse como fuente de células madre para el transplante. Las células sanguíneas de cordón umbilical de donantes no emparentados también pueden usarse si son casi idénticas a las del paciente. Puede haber un mayor riesgo de que el injerto no se dé con

estas células de cordón umbilical, pero el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) puede ser menor. Los recuentos sanguíneos también pueden tardar más en subir después del trasplante de sangre de cordón umbilical, en comparación con el trasplante de médula ósea normal.

Durante las primeras 2 a 4 semanas, el paciente requerirá transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, y antibióticos para combatir las infecciones. Los fármacos de quimioterapia y la radiación pueden causar llagas en la boca y diarrea, causando dolor y pérdida del apetito. Por lo tanto los pacientes requerirán medicamentos complementarios para el dolor y suplementos de nutrición. El medicamento para el dolor se administra usualmente mediante infusión continua de narcóticos tales como la morfina. La nutrición se administra a menudo por vía intravenosa (nutrición parenteral – NP) o utilizando un tubo nasogástrico (NG). Esta nutrición suplementaria se hace necesaria durante 2 o más semanas, hasta que el niño pueda comer de nuevo.

La otra complicación principal del trasplante es la EICH. Este ataque de las células del donante contra los tejidos del huésped se puede evitar dándole al paciente profilácticos contra la EICH postrasplante – fármacos para suprimir la inmunidad, tales como la ciclosporina y la globulina antitimocito (ATG). Sin embargo, aún con los profilácticos, algunos pacientes desarrollan evidencia de EICH, tales como erupciones cutáneas, diarrea y/o hepatitis. Generalmente, dichos pacientes necesitan ser tratados con dosis altas de corticosteroides, como la prednisona y la metilprednisolona, por varias semanas. Esta terapia a menudo controla la EICH, pero también conduce a exceso de peso, alta presión, aparición de glucosa en la orina (a veces siendo necesaria la insulina para controlarlo), pérdida de masa ósea y un alto riesgo de infecciones.

Los pacientes suelen permanecer en el hospital de 4 a 6 semanas durante el transplante, y luego, como pacientes externos, son controlados de cerca durante varias semanas. La mayor parte de los pacientes regresan a su comunidad a los dos o tres meses después del transplante.

El donante para el transplante puede ser un hermano o un familiar cercano del paciente como puede ser un donante no emparentado. El donante se elige haciendo una prueba especial llamada tipificación de leucocito humano-HLA. Se espera que menos del 25% de los pacientes puedan tener un hermano HLA compatible que no tenga AF. Está claro que los transplantes más exitosos y más seguros son los que utilizan hermanos donantes compatibles (HDC).

¿Cuál es el Pronóstico de los Transplantes de Médula Ósea de Hermanos Donantes Compatibles para la AF?

Hoy día, se espera que cerca del 70% de los niños con AF que tienen transplantes de HDC sobrevivan al transplante y tengan después recuentos sanguíneos normales. El primer transplante de HDC se llevó a cabo hace más de 20 años.

Inicialmente, los pacientes con AF se preparaban para los transplantes usando las mismas disciplinas que para los pacientes con anemia aplásica idiopática — 50 mg/kg/diarios de ciclofosfamida durante 4 días. En general, estos transplantes causaban graves llagas en la boca además de diarrea grave en los pacientes con AF, y los pacientes fallecían a causa de fallo de los órganos o de EICH^{2,3}.

La doctora Eliane Gluckman³⁻⁵ en París, fue la primera en investigar el uso de una terapia de acondicionamiento más leve para los pacientes con AF. Demostró que el transplante se podía llevar a cabo sin problemas con dosis de tan sólo el 10% de la dosis que se usaba normalmente en los pacientes

con anemia aplásica. Gluckman también demostró hipersensibilidad a la radiación^{6,7} y fue la pionera en el uso de dosis de radiación (500cGy) más bajas en el pecho y el abdomen (radiación torácico-abdominal, RTA). Tras un seguimiento medio de unos 5 años, entre 13 y 19 pacientes sobrevivieron con recuentos sanguíneos normales⁶. El seguimiento actualizado de los trasplantes en París muestra una supervivencia de cerca del 76% de los trasplantes de hermanos donantes compatibles de pacientes con AF, sobre un total de 45 pacientes^{8,9}. La complicación más grave del trasplante fue la EICH, en un 58% de los pacientes.

El *Children's Hospital Medical Center* de Cincinnati¹⁰ publicó una modificación del régimen de París usando la misma dosis de ciclofosfamida, una dosis más baja de RTA (400 cGy), y añadió globulina antitimocito (ATG) en el régimen preparativo. Los resultados mostraron la supervivencia del 94% de los 18 pacientes, con muy baja frecuencia de EICH y ningún rechazo del injerto. El seguimiento de 26 pacientes en el *Children's Hospital Medical Center* de Cincinnati, cuyos trasplantes fueron de hermanos donantes compatibles, muestra una supervivencia actual del 84% de los 6 meses a los 12 años, con un rechazo del injerto (4%) y ningún caso grave de EICH. El régimen de París, o el régimen modificado de Cincinnati, se utilizan hoy día en la mayoría de los centros que llevan a cabo trasplantes en niños con AF. Puede obtenerse copia del protocolo recomendado y del formulario de consentimiento a través de FARF o comunicándose directamente con el Dr. Richard Harris a richard.harris@chmcc.org.

Otro régimen prometedor para prepararse para el trasplante es el que se usa en el *Fred Hutchinson Cancer Research Center* de Seattle, Washington, así como en Curitiba, Brasil. Este régimen no utiliza radiación, sino dosis más altas de ciclofosfamida. La combinación de las experiencias de

Seattle y Brasil se resumen en una serie de tres artículos¹¹⁻¹³. Hoy por hoy, este régimen estudia dosis de 80 mg/kg de ciclofosfamida, y la supervivencia supera el 70%. Hasta ahora, no ha habido rechazos de injerto en el estudio Seattle/Brasil, aún cuando no se ha usado radiación. La toxicidad parece ser más alta que con los regímenes de París o Cincinnati, pero se ha podido evitar la radiación y sus posibles efectos secundarios. El principal efecto tardío de la radiación es la posibilidad de que se desarrolle un cáncer inducido por la radiación.

En un resumen que se reportó al Registro Internacional de Transplantes de Médula Ósea^{14, 15}, con los resultados de 151 transplantes a pacientes con AF de donantes hermanos compatibles, tres de los pacientes desarrollaron cáncer secundario postransplante; los tres fueron carcinomas de células escamosas que ocurrieron fuera del área de radiación. Estos tumores ocurren con frecuencia en pacientes con AF^{16,17}. Es poco probable que los tumores fuesen causados por la radiación, ya que ocurrieron fuera del área irradiada. La EICH crónica, causante de daño a los tejidos de la boca pudo haber contribuido al desarrollo de los tumores.

Sin embargo, otros estudios de pacientes con anemia aplásica idiopática además de AF, que se habían sometido a transplantes, implican que la radiación es la causa del cáncer secundario.¹⁸⁻¹⁹ Se produjeron 23 malignidades secundarias en 700 pacientes con anemia aplásica o AF que recibieron transplantes alogénicos. El tiempo promedio que tardaron en desarrollarse las malignidades secundarias fue de 7 a 8 años. No es sorprendente que el riesgo de desarrollar los cánceres secundarios fuera más alto en los pacientes con AF que en los pacientes con anemia aplásica idiopática. Cinco de 79 pacientes con AF desarrollaron malignidades secundarias, todas carcinomas de cabeza y cuello. Ninguno de los pacientes con AF desarrolló leucemia.

¿Qué Ocurre Cuando No Hay un Hermano Donante Disponible?

Los resultados de trasplantes utilizando donantes que no son hermanos HLA donantes compatibles (denominados trasplantes de donantes no compatibles) no han tenido mucho éxito — en el pasado, sólo el 35% de los pacientes sobrevivieron a estos trasplantes. Estos donantes alternativos pueden ser donantes no emparentados como pueden ser parientes que tengan HLA parecido pero no idéntico. Se están investigando nuevos enfoques para mejorar estos resultados tan decepcionantes, incluso el uso de un fármaco inmunosupresor que se conoce como fludarabina.²²⁻²⁴ Varios centros están investigando este nuevo enfoque para trasplantes de donantes no compatibles para pacientes con AF. En el decimoprimer Simposio Científico Internacional de Anemia de Fanconi, en diciembre de 1999, se reportaron resultados preliminares. De trece trasplantes de donantes compatibles en que se incorporó la fludarabina en el régimen de preparación, doce pacientes sobrevivieron, y en once de los doce los injertos fueron exitosos. Sólo dos de los pacientes desarrollaron una EICH considerable. Sin embargo, los resultados son demasiado prematuros para hacer recomendaciones firmes de cómo llevar a cabo el trasplante en los pacientes que no cuentan con un hermano donante compatible para hacerles la donación. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de menos de un año desde la presentación de la AF.

A la mayoría de los pacientes con AF, que no tienen un hermano donante compatible, se les administran terapias tales como esteroides anabólicos (Anadrol®) o citoquinas (G-CSF, eritropoyetina, Neumega®) para aumentar el funcionamiento de la médula ósea sin trasplante. Por lo general, no se ofrece un trasplante de donante no emparentado a menos que el

paciente esté dependiendo de transfusiones a pesar de la terapia con Anadrol o citoquinas.

Diagrama de Recomendaciones Para el Tratamiento de la AF a Su Disposición

Con la ayuda de varios médicos del *Fanconi Anemia Research Fund*, un grupo de padres han desarrollado un diagrama con el esquema de las recomendaciones para el tratamiento de la AF. Usted debe considerar obtenerlo a través de la oficina de FARF y usarlo en sus conversaciones con el especialista que atiende a su hijo.

Selección de Referencias que le Pueden Ser Útiles

1. Alter BP: Fanconi's anemia and malignancies. *American Journal of Hematology* 53:99, 1996
2. Gluckman E, Devergie A, Benbunan A: Bone marrow transplantation in severe aplastic anemia using cyclophosphamide and thoracoabdominal irradiation: Aplastic Anemia: Stem Cell Biology and Advances in Treatment, Alan R. Liss, Inc., 1984, p 325
3. Gluckman E, Dutreix J: Bone marrow transplantation for Fanconi's anemia. *Cancer Bulletin* 37:238, 1985
4. Gluckman E, Devergie A, Schaison G, Bussel A, Berger A, Shohier J, Bernard J: Bone marrow transplantation in Fanconi anemia. *British Journal of Haematology* 45:557, 1980
5. Socié G, Gluckman E, Raynal B, Petit T, Landman J, Devergie A, Brison O: Bone marrow transplantation for Fanconi anemia using low-dose cyclophosphamide/thoracoabdominal irradiation as conditioning regimen: Chimerism study by the polymerase chain reaction. *Blood* 82:2249, 1993

6. Gluckman E: Radiosensitivity in Fanconi anemia: application to the conditioning for bone marrow transplantation. *Radiotherapy and Oncology* 18 (Suppl 1):88, 1990
7. Gluckman E, Devergie A, Dutreix J: Radiosensitivity in Fanconi anaemia: Application to the conditioning regimen for bone marrow transplantation. *British Journal of Haematology* 54:431, 1983
8. Gluckman E: Allogeneic bone marrow transplantation in Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplantation* 18 (Suppl 2):140, 1996
9. Gluckman E: Allogeneic bone marrow transplantation in Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplantation* 18 (Suppl 3):S33, 1996
10. Kohli-Kumar M, Morris C, DeLaat C, Sambrano JE, Masterson M, Mueller R, Shahidi NT, Yanik G, Desantes K, Friedman DJ, Auerbach AD, Harris RE: Bone marrow transplantation in Fanconi Anemia using matched sibling donors. *Blood* 84:2050, 1994
11. Zanis-Neto J, Ribeiro RC, Medeiros C, Andrade RJ, Ogasawara V, Hush M, Magdalena N, Friedrich ML, Bitencourt MA, Bonfim C, Pasquini R: Bone marrow transplantation for patients with Fanconi anemia: a study of 24 cases from a single institution. *Bone Marrow Transplantation* 15:293, 1995
12. Flowers MED, Doney KC, Storb R, Deeg HJ, Sanders JE, Sullivan KM, Bryant E, Witherspoon RP, Appelbaum FR, Buckner CD, Hansen JA, Thomas EE: Marrow transplantation for Fanconi anemia with or without leukemic transformation: an update of the Seattle experience. *Bone Marrow Transplantation* 9:167, 1992
13. Flowers MED, Zanis J, Pasquini R, Deeg HJ, Ribeiro R, Longton G, Medeiros CR, Doney K, Sanders J, Bryant E, Hansen J, Sullivan KM, Appelbaum F, Thomas ED: Marrow transplantation for Fanconi anaemia: conditioning with reduced doses of cyclophosphamide without radiation. *British Journal of Haematology* 92:699, 1995
14. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, Sobocinski KA, Ash RC, Bortin MM, Butturini A, Camitta BM, Champli RE, Friedrich W, Good RA, Gordon-Smith EC, Harris RE: Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 86:2856, 1995

15. Gluckman E, Auerbach AD, Ash RC, Biggs JC, Bortin MM, Camitta BM, Champlin RE, Friedrich W, Gale RP, Good RA: Allogeneic bone marrow transplants for Fanconi anemia: A preliminary report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplantation* 10 (Suppl 1):53, 1992
16. Millen FJ, Rainey MG, Hows JM, Burton PA, Irvine GH, Swirsky D: Oral squamous cell carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anaemia. *British Journal of Haematology* 99:410, 1997
17. Somers GR, Tabrizi SN, Tidemann K, Chow CW, Garland SM, Venter DJ: Squamous cell carcinoma of the tongue in a child with Fanconi anemia: A case report and review of the literature. *Pediatric Pathology and Laboratory Medicine* 15:597, 1995
18. Deeg HJ, Socié G, Schoch G, Henry-Amar M, Witherspoon RP, Devergie A, Sullivan KM, Gluckman E, Storb R: Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia: A joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 87:386, 1996
19. Socié G, Henry-Amar M, Cosset JM, Devergie A, Girinsky T, Gluckman E: Increased incidence of solid malignant tumors after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 78:277, 1991
20. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Boyse EA: Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *New England Journal of Medicine* 321:1174, 1989
21. Kohli-Kumar M, Shahidi NT, Broxmeyer HE, Masterson M, DeLaat C, Sambrano JE, Morris C, Auerbach AD, Harris RE: Haemopoietic stem/progenitor cell transplant in Fanconi anaemia using HLA-matched sibling umbilical cord blood cells. *British Journal of Haematology* 85:419, 1993
22. Harris RE: Reduction of toxicity of marrow transplantation in children with Fanconi anemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 21:175, 1999
23. Kapelushnik J, Or R, Slavin S, Nagler A: A fludarabine-based protocol for bone marrow transplantation in Fanconi's anemia. *Bone Marrow Transplantation* 20:1109, 1997

24. Varadi G, Aker M, Slavin S, Nagler A: A fludarabine-based protocol for human umbilical cord blood (HUCBT) transplant in Fanconi's anemia (FA). *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 21:237, 1999

Apéndice K

Transplante de Donantes no Compatibles para Pacientes con AF

*Margaret MacMillan, MD y John Wagner, MD
University of Minnesota Medical Center*

Introducción

Hasta el 1999, el transplante alogénico de células hemato-poyéticas (HCT por sus siglas en inglés) ha sido el único tratamiento que se ha comprobado que tenga potencial para corregir las complicaciones hematológicas comunes a la mayoría de los pacientes con AF¹. Mientras que los trasplantes HCT de hermanos donantes HLA idénticos se asocian generalmente con excelentes resultados (esto es, supervivencia > 85% de los niños < 10 años de edad; y supervivencia > 65% de todos los pacientes)²⁻⁸, los trasplantes HCT de donantes no compatibles (esto es, donantes no compatibles emparentados o no emparentados) son complejos además de ser un reto, y hasta hace poco se asociaban con supervivencia relativamente baja (~ 30%)^{6,9-11}. Por eso se recomienda que los trasplantes HCT de donantes no compatibles se lleven a cabo en centros de trasplantes con experiencia en AF, dentro del contexto de los ensayos científicos diseñados para reducir la alta incidencia de rechazos de injertos y toxicidad relacionada con los protocolos.

Este apéndice hace un resumen de las indicaciones para HCT de donantes no compatibles, procesos de evaluación antes del transplante (incluyendo evaluación de los criterios de selección para el HCT), enfoque para identificar donantes,

plan de tratamiento general adecuado al HCT, lista de posibles complicaciones, efectos tardíos y otros temas asociados.

Indicaciones para el HCT de Donantes no Compatibles

Las indicaciones para los HCT de donantes no compatibles son las mismas que se describen para los HCT de hermanos donantes. Sin embargo, el momento en que se debe hacer el trasplante es diferente. Los HCT de donantes no compatibles se hacen más tarde, ya que el riesgo de que los pacientes mueran poco después de los trasplantes es mucho más alto, como se pudo observar al utilizar otros protocolos de tratamiento. Primero se intentaron tratamientos de apoyo, como los andrógenos o terapias de factores de crecimiento hematopoyético. Una vez se determinó que dichas terapias no dieron resultado, o no pudieron administrarse debido a la alta toxicidad (efectos secundarios) y el paciente desarrolló citopenia persistente grave (esto es, hemoglobina [Hgb] <8 g/dL, recuento absoluto de neutrófilos [ANC por sus siglas

Indicaciones para HCT de Donantes no Compatibles

- Edad del paciente <35 años
- Citopenia grave (Hgb <8 g/dL, ANC <5 x 10⁸/L, PLT <10 x 10⁸/L)
- Mielodisplasia con o sin anomalías clonales citogenéticas
- Leucemia
- Ausencia de un donante hermano/a HLA-A, B, DRB1 idéntico

en inglés] $<5 \times 10^8$ /L y/o plaquetas [PLT por sus siglas en inglés] $<10 \times 10^8$ /L) o evidencia de mielodisplasia o de leucemia, se consideró la opción de un HCT de un donante no compatible. Sin embargo, se espera que esta recomendación para retrasar el HCT de donantes no compatibles cambie una vez se pruebe la seguridad y eficacia de los nuevos protocolos.

Evaluación del Transplante: Criterios de Selección

Historial Clínico

La AF es un trastorno recesivo autosómico, genética y fenotípicamente heterogéneo, que se caracteriza por malformaciones congénitas además de fallo de médula ósea progresivo y alta predisposición a tumores malignos¹²⁻¹⁷. Las malformaciones congénitas pueden ser muchas, o quizás ninguna, y pueden involucrar cualquiera de los sistemas de los órganos más importantes¹⁸. Debido a que ciertas malformaciones y tratamientos pueden interferir con el HCT, es necesario obtener un historial clínico. Tanto el paciente como su familia deben estar preparados para responder a las preguntas en el cuadro a continuación.

Examen Físico

Antes de llevar a cabo el HCT, es necesario evaluar los factores que pueden estar presentes para cambiar los riesgos o alterar los planes de los procedimientos de transplante. Se debe prestar atención cuidadosa al área de la boca y garganta (lesiones precancerosas, infecciones), oídos (audición), nariz y senos (infecciones), sistema respiratorio (infecciones, enfermedad reactiva de las vías respiratorias) y sistema urogenital (infección, acceso de la vejiga).

El examen general debe documentar cambios de la piel pre-existentes (ejemplo: manchas *café-con-leche*, áreas de hiper

o hipopigmentación, anomalías de las uñas), sonidos/murmullos cardíacos, tamaño del hígado y el bazo, cicatrices por cirugías previas. Esta documentación es importante para poder diferenciar las anomalías relacionadas con las complicaciones de la AF, de las causadas por complicaciones asociadas con los HCT de donantes no compatibles (ejemplo: EICH).

Historial Clínico del Paciente

- Fecha del diagnóstico
- Resultados de diepoxibutano (DEB) / mitomicina C (MMC)
- Evidencia de mosaicismo somático (esto es, presencia de células resistentes a DEB/MMC)
- Resultados de los análisis de grupos de complementación o mutaciones (si se conocen).
- Lista de malformaciones congénitas y tratamientos (riñones, hígado, vejiga, corazón, pulmones)
- Dolor crónico y tratamiento
- Lista de medicamentos y reacción a los tratamientos (ejemplo: andrógenos, esteroides, factores de crecimiento hematopoyético, quimioterapia, radioterapia, reemplazo hormonal)
- Transfusiones (ejemplo: ¿cuántas? ¿cuál ha sido la frecuencia de transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas? ¿ha habido reacciones?)
- Detalles de infecciones previas (organismos, reacciones a antibióticos, localizaciones, reacción al tratamiento, historial de profilaxis)
- Historial de cáncer (localización, tratamiento)

Antecedentes Familiares

- Defectos congénitos (ejemplo: pulgares anormales)
- Trastornos sanguíneos*/transfusiones
- Muerte prematura
- Abortos espontáneos
- Infertilidad
- Cáncer a temprana edad
- Consanguinidad (matrimonio con parientes no cercanos)

**Ciertos trastornos sanguíneos se pueden confundir con la AF, como por ejemplo la anemia Diamond-Blackfan, la disqueratosis congénita, la trombocitopenia amegacariocítica, el síndrome de trombocitopenia de radio ausente (TAR por sus siglas en inglés) y la anemia aplásica.*

La AF puede afectar potencialmente a cada órgano del cuerpo. Las anomalías más comunes que pueden detectarse haciendo un examen físico o haciendo evaluaciones radiográficas o pruebas de laboratorio se discuten en el Capítulo 1¹⁸⁻²⁰.

Pruebas de Laboratorio

Además de las pruebas de laboratorio “de rutina” para evaluar el estado general del paciente antes del transplante, los pacientes con AF requieren de mayor atención individual debido a la heterogeneidad de este síndrome. Las pruebas de laboratorio requeridas dependerán de los resultados en el historial clínico de cada paciente y de sus exámenes físicos. No obstante, todos los pacientes con AF deben hacerse las pruebas que se describen en la página siguiente antes del HCT.

Pruebas de Laboratorio**Genotipo de la AF**

- Análisis de mutaciones (búsqueda)
- Banco de células (búsqueda)

Hematológicas

- Recuento sanguíneo completo y diferencial
- Aspiración de médula ósea y biopsia
- Evaluación citogenética
- Repetir la prueba de diepoxibutano o de mitomicina C (si sólo se realizó una vez en otro lugar)
- Prueba de Coombs

Hepáticas

- Enzimas del hígado, bilirrubina total
- Ecografía (para descartar adenomatosis, tamaño)

Renales

- Electrolitos y creatinina
- Aclaramiento de creatinina en 24 horas o tasa de filtración glomerular
- Ecografía (para descartar displasia renal, hidronefrosis)

Cardíacas

- Electrocardiograma
- Ecocardiograma con fracción de eyección

Enfermedades Infecciosas

- Radiografía de tórax
- Estudio de tomografía computerizada (CT por sus siglas en inglés) torácica con placas de alta resolución en inspiración y expiración
- CT de senos
- Panorex

Criterios de Exclusión

No todos los pacientes candidatos al HCT de donantes no compatibles tendrán la opción de recibir transplante. Puede que haya diferencias entre los distintos centros de trasplantes en cuanto a los criterios de exclusión, pero en general, se considerará que un paciente no es candidato para el transplante si la evaluación del paciente indica que existe:

- 1) Infección activa no controlada;
- 2) VIH seropositivo;
- 3) Leucemia activa extramedular al momento del HCT;
- 4) Historial de tumores sólidos malignos en los 2 años anteriores al HCT;
- 5) Disfunción terminal grave de un órgano;
- 6) Índice de Karnofsky <70% o índice de Lansky <50%.

Identificación de Donantes

Principios para la Búsqueda de Donantes

En general, la búsqueda de donantes no compatibles debe comenzar cuando se precipita el fallo de la médula ósea o cuando hay evidencia de una anomalía citogenética clonal. De acuerdo con el Programa Nacional de Donantes de Médula Ósea (NMDP por sus siglas en inglés), el tiempo promedio desde el comienzo de la búsqueda para localizar donantes hasta el HCT, es de aproximadamente 4,1 meses (comunicado del NMDP, 1998). Por lo tanto, se recomienda que la búsqueda se inicie mucho antes de que el paciente necesite transfusiones o de que se le desarrolle la leucemia.

Antes de iniciar la búsqueda de un donante no compatible, se debe hacer una tipificación de HLA completa en un laboratorio de HLA reconocido. Mientras que la tipificación de HLA serológico es a menudo adecuado para encontrar un donante

emparentado, no es adecuado para encontrar un donante no compatible apropiado. Además, pueden existir divergencias en la tipificación de HLA de dos laboratorios diferentes. Por estas razones, antes de llevar a cabo un trasplante, siempre se debe repetir la tipificación de HLA en el centro donde se va a realizar el trasplante.

Cuando se remita al paciente a un centro de trasplante, se obtendrá sangre para enviarla al laboratorio de HLA y analizarla. Como mínimo, se debe realizar la tipificación serológica de HLA de los antígenos A y B y la tipificación de alta resolución basada en el ADN de HLA de los antígenos DR. Se recomienda que se hagan pruebas de HLA-C y DQ, aunque aún no se haya demostrado su importancia en los pacientes con AF recibiendo HCT de donantes no compatibles.

Una vez se sepa el tipo de HLA del paciente, se debe llevar a cabo una búsqueda en los registros de donantes no emparentados (ejemplos: Programa Nacional de Donantes de Médula Ósea y Registro Mundial de Donantes de Médula Ósea, NMDP y WMDR por sus siglas en inglés) y en los bancos de sangre de cordón umbilical (ejemplos: *New York Blood Center Netcord*). Al completar la búsqueda preliminar (< una semana), se notifica a los donantes del registro que han sido identificados como posibles donantes y se les pide que confirmen su tipificación de HLA con el centro de trasplante del paciente con AF. En los casos que se utiliza sangre de cordón umbilical, se hacen nuevas pruebas de la sangre para confirmar su HLA. Se deben además considerar otros factores en la selección de donantes no emparentados: edad del donante y número de partos en la mujer ²¹. Se ha demostrado que los trasplantes de donantes más jóvenes están asociados con mejor supervivencia y que los donantes masculinos o mujeres “nulíparas” donantes están asociados en general con un menor riesgo de EICH, después del HCT de donante no emparentado. Sin embargo, la importancia

de estos factores es relevante sólo si existen múltiples donantes con el mismo nivel de compatibilidad de HLA.

Terapia para el Transplante

Una vez se haya determinado que el paciente y el donante reúnen los criterios de selección, se fija la fecha para el transplante. El plan terapéutico puede variar dependiendo de la fuente de células hematopoyéticas (médula, sangre periférica o sangre del cordón umbilical), grado de compatibilidad entre el HLA del paciente y el donante, y la presencia de una disfunción orgánica terminal específica.

Terapia de Preparación

La terapia pretransplante, o terapia de preparación, consiste normalmente en tratamiento con ciclofosfamida e irradiación total del cuerpo. La terapia pretransplante no sólo destruye la médula enferma, sino que además suprime el sistema inmunológico del paciente para que las células madre hematopoyéticas del donante no compatible puedan injertarse sin que sean rechazadas. En general, debido a la hipersensibilidad a los agentes alcalinos²²⁻²⁵ y a la radiación²⁶, la terapia pretransplante en los pacientes con AF, en comparación con los pacientes que no tienen AF, se reduce significativamente. Las terapias que se administraban antes, llevaban dosis más altas, asociadas con una extremada tasa de morbilidad y mortalidad. Mientras que las terapias con dosis más bajas, en los pacientes recibiendo HCT de hermanos/as donantes, fueron altamente satisfactorias⁵⁻⁸, terapias similares en receptores que recibieron HCT de donantes no compatibles, fueron asociadas con índices más altos de rechazos de injertos^{6,10,11}. La terapia pretransplante HCT usando donantes no compatibles es más intensa hoy día con respecto a la que se usaba para los pacientes con hermanos donantes HLA idénticos. En la actualidad se están desarrollando nuevas estrategias terapéuticas para minimizar

el riesgo de rechazo del injerto y la toxicidad relacionada con el protocolo de HCT de donantes no compatibles.

Profilaxis para la Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH)

La EICH ocurre después del HCT debido a que el sistema inmunológico del donante se transplanta junto con las células madres hematopoyéticas responsables de la recuperación de la médula ósea. Mientras la EICH puede ocurrir en todos los pacientes que se someten a HCT alogénicos, es particularmente común y grave después del HCT de donante no compatible, ya que el grado de incompatibilidad de HLA es mucho mayor. La EICH ocurre cuando el sistema inmunológico del donante determina que los tejidos del paciente son extraños e intenta rechazarlos. Estas señas y síntomas de EICH grave y crónico se describen en la página siguiente.

No se han desarrollado aún terapias óptimas pretransplante, ni profilaxis óptimas para el EICH de los pacientes con AF que se someten a HCT de donantes no compatibles^{8,10,11}. Hoy por hoy no se ha descubierto una mejor estrategia. Está claro que si se debilitan las células T de la médula ósea, se reduce el riesgo de EICH crónico grave después del HCT de un donante no compatible, pero sin embargo, esto no equivale a una supervivencia libre de enfermedades¹⁰. Entre los distintos protocolos inmunosupresivos y los procedimientos para debilitar las células T disponibles, no existe un método que sea claramente superior para cualquier enfermedad. Aunque los datos sugieren que el uso de sangre de cordón umbilical es prometedor por sus bajos índices de EICH grave y crónica, no se sabe aún si el transplante de sangre de cordón umbilical ofrecerá algún tipo de ventaja a los pacientes con AF²⁷.

Sin importar cuál sea la fuente de células hematopoyéticas, la mayoría de los pacientes reciben ciclosporina A o tacrolimus (FK506) durante aproximadamente 6 meses para reducir el

EICH Grave

- Piel (de erupción maculopapular a eritroderma generalizada y descamación y bullas)
- Hígado (hiperbilirrubinemia)
- Sistema gastrointestinal (diarrea secretoria, dolor abdominal, íleo paralítico, hemorragias, náuseas/vómitos)
- Pancitopenia
- Ocular (fotofobia, conjuntivitis hemorrágica, formación de pseudomembrana y lagofthalmos)
- Fiebre

EICH Crónica

- Piel (liquen plano, esclerodermia, erupción maculopapular, hiperqueratosis, pérdida de cabello y uñas)
- Hígado (colestasis, síndrome de ausencia del conducto biliar, cirrosis, hipertensión portal, fallo hepático)
- Sistema gastrointestinal (disfagia, fallo de desarrollo, aperistalsis, síndrome de malabsorción)
- Bronquiolitis obliterativa (enfermedad restrictiva/obstructiva de las vías respiratorias)
- Síndrome de Sicca (queratoconjuntivitis seca con quematosis, fotofobia, irritación, dolor; sequedad bucal, lesiones liquenoides, atrofia gingival, caries dentales)
- Vaginitis, sequedad vaginal/estenosis
- Pancitopenia; eosinofilia
- Serositis (pleural, pericárdica, derrame sinovial)
- Miofascitis

riesgo de EICH. No obstante, tanto la ciclosporina A como el tacrolimus están asociados con un sinnúmero de efectos secundarios, tales como la nefrotoxicidad, particularmente común en pacientes con AF que padecen de insuficiencia renal desde el inicio de la enfermedad.

La EICH puede ocurrir sin importar el enfoque profiláctico que se tome. Mientras más severa es la EICH, mayor es el riesgo de muerte por infecciones oportunistas. Si ocurre la EICH, el tratamiento más común es con metilprednisolona. Entre otros agentes que han dado buenos resultados en el manejo de EICH grave o crónica, se incluyen el micofenolato mofetil (MMF), la talidomida y psoralens con luz ultravioleta (PUVA).

Efectos Tóxicos de la Ciclosporina A

- Nefrotoxicidad (creatinina elevada hasta fallo renal y diálisis)
- Neurotoxicidad (ataques, confusión, coma, parestesias y temblores)
- Desequilibrio de electrolitos (disminución en los niveles de potasio, magnesio y calcio)
- Hiperplasia gingival
- Hirsutismo
- Hipertensión
- Púrpura trombótica trombocitopénica

Profilaxis para Enfermedades Infecciosas

Las complicaciones con infecciones tras el HCT de donantes no compatibles continúan siendo un gran problema. Basándose en 1) la sensibilidad especial de los pacientes con AF a la quimioradioterapia, 2) la alteración de las barreras mucosas a consecuencia del tratamiento y 3) periodos extensos de neutropenia y considerables transfusiones antes del HCT y

por tanto, la exposición a agentes infecciosos, los pacientes con AF tienen un alto riesgo de infecciones oportunistas durante el periodo inicial de HCT. Por esta razón, se necesitan estrategias para prevenir infecciones inmediatamente después de un HCT de donante no compatible. Los protocolos profilácticos para enfermedades contagiosas puede que incluyan itraconazol un mes antes del HCT. No se ha comprobado la efectividad a largo plazo en la prevención de infecciones por hongos.

El tiempo que toma la terapia profiláctica contra las infecciones depende del grado de inmunosupresión, desarrollo de EICH grave o crónica y del desarrollo de complicaciones por contagio y reacciones a las terapias tras el HCT de donante no compatible.

Efectos Tardíos

Todos los pacientes que reciben quimioterapia y HCT alogénicos están sujetos a un sinnúmero de efectos tardíos que no son necesariamente particulares de los pacientes con AF. Estos incluyen el posterior fallo del injerto, EICH grave y crónica recurrente y los efectos secundarios de la prolongada terapia con esteroides, tales como la hipertensión, hiperglicemia y necrosis ósea aséptica. Otros efectos tardíos, como la baja estatura y la esterilidad no se han evaluado aún formalmente en los pacientes con AF. Actualmente sobreviven más pacientes al HCT, y por lo tanto, se hace más importante la documentación del estado endocrino antes del transplante y considerar las terapias con hormonas de crecimiento antes de usar agentes tales como TBI y esteroides que pueden interferir con el crecimiento más adelante.

Uno de los efectos tardíos más importantes es la incidencia de cáncer en los pacientes con AF. Aunque no se sabe de

ningún método de prevención, la estrategia más importante para reducir la morbilidad y mortalidad asociada con este efecto tardío es el reconocimiento del problema y la inspección cuidadosa de cabeza y cuello además de evaluaciones dentales frecuentes. Deeg et al.²⁸ publicaron un artículo en el que sugerían que uno de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de carcinomas era un historial de EICH crónica y uso de azatioprina. Por lo tanto, se recomienda que no se utilice la azatioprina en los pacientes que se encuentran en este grupo y que además se sigan de cerca los pacientes diagnosticados con EICH crónica.

Resultados de Transplantes en *University of Minnesota*

Rechazo del Injerto

Hasta la fecha, han sido inscrito nueve pacientes con AF con donantes no compatibles en el protocolo que combina la fludarabina con ciclofosfamida e irradiación completa del cuerpo en la *University of Minnesota*. Los nueve injertos tuvieron éxito. Los excelentes resultados con fludarabina indican que tal vez hemos atravesado la barrera del fracaso del injerto que fue el mayor obstáculo del éxito del HCT de donante no emparentado. Sin embargo, es importante resaltar que sólo tres de los nueve pacientes demostraron mosaicismos de las células T antes del trasplante, y sólo dos de los nueve no eran HLA idénticos. Hacen falta más datos para confirmar estos resultados positivos preliminares.

Enfermedad Injerto Contra Huésped

Hasta la fecha, ninguno de los pacientes con AF inscritos en el protocolo de fludarabina, ciclofosfamida e irradiación total del cuerpo, y que han recibido trasplantes de médula ósea con las células T debilitadas, en la *University of Minnesota*, ha desarrollado EICH aguda. Un paciente que recibió sangre

de cordón umbilical con antígeno HLA 2 desarrolló EICH (grado 2). Aunque ningún paciente desarrolló EICH crónica confirmada, un paciente presentó con hemólisis autoinmune (anticuerpos dirigidos contra los glóbulos rojos) que puede ser una manifestación de EICH crónica.

Infecciones

Es de notar que hemos observado un índice alto de infecciones “ocultas” que previamente no hubiéramos detectado. Más pacientes se demoran en recibir el HCT mientras reciben tratamiento para la infección. A pesar de estas medidas, las complicaciones por contagio son aún muy comunes. En la mayor parte de los casos, las infecciones han sido controladas.

Supervivencia

Aunque el seguimiento ha sido corto (el más largo ha sido un año después del transplante) siete de los nueve pacientes están vivos. Uno de los pacientes había tenido leucemia antes del transplante y había estado aplásico (tras la quimioterapia) además de utilizar un ventilador durante varios meses antes de dar comienzo la terapia pretransplante. El segundo paciente estuvo bien tras el transplante pero tuvo infección refractaria de citomegalovirus (CMV).

En resumen, el HCT es el único tratamiento con el potencial de curar a los pacientes con las complicaciones hematológicas de la AF. La fludarabina ha demostrado ser promotora del injerto y las células T debilitadas de la médula ósea han demostrado que pueden reducir el riesgo de EICH en el receptor. Los nuevos estudios están dirigidos al desarrollo de nuevos acercamientos para reducir los riesgos de infección y cáncer después del HCT.

Extracción de Células Madre Hematopoyéticas Autólogas

Aunque no es aceptado por consenso, puede recomendarse

la extracción de células madre hematopoyéticas autólogas. En muchos casos, los pacientes con AF cuentan con pocas células en la médula, eliminando así esta opción. Sin embargo, consultas anteriores sobre la necesidad de un trasplante en el futuro han llevado a reconsiderar este procedimiento. En estos momentos, no se sabe si la infusión de células madres hematopoyéticas autólogas, extraídas anteriormente, sería de algún beneficio para los pacientes, como método de rescate si hubiese rechazo del injerto, o como fuente de células madre hematopoyéticas en caso que fuese posible la terapia génica en el futuro.

Temas Psicosociales

Al hospitalizar al paciente para el trasplante, se le mantendrá aislado en una habitación equipada con un sistema de filtración de aire de alta eficiencia para evitar que esté expuesto a agentes infecciosos. Una vez la médula ósea se recupere lo suficiente, se le permitirá al paciente salir de su habitación, a menos que existan problemas como por ejemplo EICH. Después de darle el alta al paciente, se espera que éste evite lugares llenos de gente y con poca ventilación, y que use mascarillas para reducir la exposición a patógenos virales.

La mayoría de los centros de trasplante esperan que los pacientes que reciben un HCT de donante no compatible, permanezcan en las cercanías del centro por lo menos durante 100 días. Aunque pueden ocurrir complicaciones después de este periodo, los primeros 100 días se consideran como el periodo de mayor riesgo de desarrollo de las complicaciones inmunológicas (ejemplo: rechazo del injerto, EICH e infecciones oportunistas) asociadas con los HCT de donantes no compatibles.

Efectos Tardíos

Aunque los HCT pueden curar anomalías hematológicas en pacientes con AF, desafortunadamente éstos aún corren riesgo de cáncer, especialmente de cabeza y cuello, y del cérvix, en el caso de las mujeres. Debido a los dos factores (el uso de radiación y el EICH crónica) asociados con el riesgo de malignidad tardía en pacientes con AF, hemos desarrollado un protocolo que no incluye radiación para los pacientes con hermanos/as donantes compatibles y que además aprovecha la depleción de células T para reducir el riesgo de EICH incluso en los pacientes con hermanos/as donantes HLA idénticos. Aún cuando no defendemos la eliminación de la radiación para los pacientes que requieren HCT de donantes no emparentados, en estos momentos, estamos haciendo estudios piloto de dicho régimen en subpoblaciones específicas de pacientes con AF. La eliminación de la radiación en las terapias pretransplante para los pacientes con AF es claramente una de nuestras metas.

Resumen

En este momento existen aún muchos retos en la mejora del pronóstico de los HCT alogénicos, para el tratamiento de las manifestaciones hematológicas en la AF: 1) determinar cuál es el momento óptimo para el HCT; 2) predecir la sensibilidad de cada paciente a la quimioterapia; 3) comprender el efecto que tiene el fenotipo mosaico en el riesgo de rechazo del injerto y la historia natural de la enfermedad; y 4) reducir los efectos secundarios, particularmente el riesgo de malignidad.

Tras clonarse recientemente varios de los genes de la AF, se han presentado nuevas oportunidades para comprender su base molecular así como el posible impacto en el diagnóstico y las opciones terapéuticas. Aún cuando la

terapia génica no esté hoy día a la disposición de los pacientes con AF, el hematólogo debe considerar la extracción de células madres hematopoyéticas al comienzo de la enfermedad; lo óptimo sería obtenerlas antes de desarrollarse hipoplasia de la médula y MDS. Aunque dicha estrategia no requiriese la infusión de células hematopoyéticas modificadas genéticamente, estas células podrían servir de apoyo autólogo en caso de que fracasara el injerto después del HCT alogénico.

Está claro que los pacientes con AF deben tener consultas habituales con los hematólogos, aún cuando no muestren fallo de la médula ósea. Para poder comprender la historia natural de esta enfermedad y el significado de las anomalías clonales citogenéticas es importante examinar la médula ósea del paciente todos los años y con mayor frecuencia cuando la médula comience a degenerarse y/o a desarrollar hematopoyesis clonal. Además, el hematólogo debe ser consciente de la importancia de asesoramiento genético para la familia y la disponibilidad del diagnóstico prenatal. No obstante, el hematólogo también debe ser consciente de que la disponibilidad de pruebas prenatales ha creado cuestiones éticas complejas, como el embarazo premeditado y más recientemente, la selección de embriones para intentar concebir un/a hermano/a HLA idéntico no afectado por AF como donante para el HSC. Estos temas van más allá del ámbito de este capítulo.

En resumen, existen un número de obstáculos que evitan el uso satisfactorio del HCT de donantes no compatibles. No obstante, se están evaluando nuevos protocolos de tratamiento en un marco de grupo cooperativo, permitiendo que, por primera vez, se intenten nuevas terapias en grupos más amplios de pacientes con AF durante periodos de tiempo más cortos. Se anticipa que las nuevas terapias disminuirán los riesgos del HCT de donantes no compatibles, haciendo que esta opción

de tratamiento sea más aceptable en un futuro no muy lejano.

Referencias

1. Wagner JE, Davies SM, Auerbach AD: Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Fanconi Anemia, in Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (eds): Hematopoietic Cell Transplantation, Malden, Blackwell Science Inc, 1999.
2. Hows JM, Chapple M, Marsh JCW, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi's anaemia: the Hammersmith experience 1977-89. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 629-634.
3. Di Bartolomeo P, Di Girolamo G, Oliosio P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 53-56.
4. Flowers MED, Doney KC, Storb R, et al. Marrow transplantation for Fanconi anemia with or without leukemic transformation: an update of the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant* 1992; 9: 167-173.
5. Kohli-Kumar M, Morris C, DeLaat C, et al. Bone marrow transplantation in Fanconi anemia using matched sibling donors. *Blood* 1994; 84(6): 2050-2054.
6. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 1995; 86: 2856-2862.
7. Zanis-Neto J, Ribeiro RC, Medeiros C, et al. Bone marrow transplantation for patients with Fanconi anemia: a study of 24 cases from a single institution. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 293-298.
8. Gluckman E. Bone marrow transplantation in Fanconi's anemia. *Stem Cells* 1993; 11: 180-183.
9. Auerbach AD, Buchwald M, Joenje H. Fanconi Anemia. In: *The Genetic Basis of Human Cancer*. Vogelstein B, Kinzler, KW (eds), New York, McGraw-Hill, Inc, 1997, p 317. Guardiola P, Socié G, Pasquini R, et al. Allogenic stem cell transplantation for Fanconi anaemia. *Bone Marrow Transplant* 21: 524, 1998.
10. Davies SM, Harris RE, van Weel-Sipman MH, Dokal I, Skinner R, Casper JT, Kurtzburg J, Smith F, Karanes C, Chen A, Cairo M, Yeager AM, DeFor T, Wagner JE: Unrelated donor stem cell transplant for Fanconi anemia: Multicenter report of forty-nine cases. *Blood* 90:108a, 1997 (abstr).

11. MacMillan ML, Davies SM, DeFor TE, Auerbach AD, Gillio A, Giller R, Harris R, Cairo M, Dusenbery K, Hirsch B, Ramsay NKC, Weisdorf DJ, Wagner JE: Hematopoietic cell transplantation in patients with Fanconi anemia using non-genotypically identical donors: Results of a TBI dose escalation trial. Submitted. 1999.
12. Fanconi G: Familial constitutional pammyleopathy, Fanconi's anemia (F.A.). I. Clinical aspects. *Semin Hematol* 4: 233, 1967.
13. Schroeder TM, Tilgen D, Kruger J, Vogel F: Formal genetics of Fanconi's anemia. *Hum Genet* 32:257, 1976.
14. Auerbach AD, Wolman SR: Susceptibility of Fanconi's anaemia fibroblasts to chromosome damage by carcinogens. *Nature* 261: 494, 1976.
15. Alter BP, Young NS: The bone marrow failure syndromes, in Nathan DG, Orkin SH (eds): *Hematology of Infancy and Childhood*, vol 1. Philadelphia, PA Saunders, 1998, p 237.
16. Alter BP: Fanconi's anemia and malignancies: *Am J Hematol* 53:99, 1996.
17. Auerbach AD, Buchwald M, Joenje H. Fanconi Anemia. In: *The Genetic Basis of Human Cancer*. Vogelstein B, Kinzler KW (eds), New York, McGraw Hill, Inc., 1997, p 317.
18. Giampietro PF, Adler-Brecher B, Venander PC, et al. *Pediatr* 1993; 91: 1116-1120.
19. Young NS, Alter BP. Clinical features of Fanconi anemia in aplastic anemia: Acquired and inherited, Young NS, Alter BP (eds). Philadelphia, MB Saunders, 1994, pp 275-309.
20. Alter BP. Fanconi's anemia and malignancies. *AMS*. . .1996, 53: 99-110.
21. Kollman C, Conter D, Matlack M, et al. The effect of donor age on recipient outcome following unrelated donor marrow transplant. *Blood* 92: 686a, 1998.
22. Sasaki MS: Is Fanconi anaemia defective in a process essential to the repair of DNA cross links? *Nature* 257: 501, 1975.
23. Auerbach AD. Diagnosis of Fanconi anemia by diepoxybutane analysis In: *Current Protocols in Human Genetics*, Dracopoli NC, Haines JL, Korf BR, Moir DT, Morton CC, Seidman CE, Seidman JG, Smith DR (eds), New York, Current Protocols, 1994, pp 8.7.1-12.

24. Berger R, Bernheim A, Gluckman E, Gisselbrecht C: In vitro effect of cyclosporine metabolites on chromosomes of Fanconi anaemia patients. *Br. J. Haematol* 45: 565, 1980.
 25. Auerbach AD, Adler B, O'Reilly RS, et al. Effect of procarbazine and cyclophosphamide in chromosomal breakage in Fanconi anaemia cells: Relevance to bone marrow transplantation. *Cancer Genet Cytogenet* 9: 25, 1983.
 26. Gluckman E, Devergie A, Dutriex J: Radiosensitivity in Fanconi anaemia: Application to the conditioning regimen for bone marrow transplantation. 54: 431, 1983.
 27. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, et al. Outcomes among 562 recipients of placental blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 339: 1565-77, 1998.
 28. Deeg HJ, Socié G, Schoch G, et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia: A joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 87: 386-392, 1996.
-

Apéndice L

Terapia Génica: Riesgos y Potencial

Chris Walsh, MD, PhD
University of North Carolina

La idea de corrección génica para la anemia de Fanconi, crea diferentes imágenes en la mente de los pacientes, parientes y médicos. Trataré de abordar algunos conceptos básicos sobre los posibles riesgos y beneficios de la terapia génica.

Las complicaciones hematológicas de la AF pueden causar la muerte y actualmente son candidatas para la corrección génica. Los recuentos bajos de glóbulos sanguíneos ocurren como resultado directo de la incapacidad de la médula ósea para reabastecer la sangre con las cantidades normal de células. Los recuentos sanguíneos se deben considerar como los monitores diarios del nacimiento y la muerte de los glóbulos sanguíneos. Este proceso está regulado perfectamente, de modo que no haya escasez ni exceso de células en la corriente sanguínea en ningún momento dado.

El proceso de producir células sanguíneas es bastante complejo, pero se puede describir sencillamente. Se puede usar la parábola bíblica de *los panes y los peces*. La alimentación de miles de personas con unos cuantos panes y peces es análoga a las pocas *células madre* que producen todos los glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos cada día. Cada uno de estos tipos de células tiene su propia vida media que puede variar de horas a semanas. Por lo tanto, las células madre son únicas por su capacidad de regenerarse a la vez que se diferencian en las células maduras que se encuentran en la sangre.

Las células madre de la médula ósea son poco comunes y se describen de varias maneras. Por definición, las células madre deben contar con la habilidad de restaurar la hematopoyesis normal (producción de células sanguíneas) por completo. Éste es un criterio primordial y se demuestra fácilmente en el laboratorio. Utilizando ratones, perros y monos que recibieron dosis mortales de radiación y quimioterapia, las células madre que se les infundieron comenzaron de inmediato a trabajar en la médula ósea. Los recuentos sanguíneos prolongados durante la vida del animal demuestran la continua regeneración de las células sanguíneas. Los trasplantes de médula ósea (BMT por sus siglas en inglés) en pacientes con una variedad de enfermedades, como la AF, ilustran el uso de las células madre. Células de la médula ósea del donante, que contienen células madre, se infunden en el paciente después de que se destruye la médula ósea del paciente por medio de la quimioterapia o la radiación. Las células madre del donante reconstituyen la médula ósea del paciente.

¿Están defectuosas las células madre de la médula ósea de los pacientes con AF? Sí. ¿Cómo lo sabemos? Las células de la médula ósea de los pacientes con AF no se desarrollan de forma normal *in vitro* (en el laboratorio). Utilizando las mismas condiciones que permiten el crecimiento de la médula ósea obtenida de individuos sanos, las células de la médula ósea de los pacientes con AF no crecen. Aún más importante, sabemos que el trasplante de médula ósea puede ser curativo para los problemas sanguíneos de los pacientes con AF. Sabemos que los genes de AF deben contribuir a la supervivencia y crecimiento de las células madre o de su progenie (descendencia). Creemos que la falta de proteínas funcionales de AF contribuye, a la larga, a la pérdida eventual del fondo de células madre. Ésto conlleva la pérdida subsecuente de células sanguíneas en

circulación. La corrección del fondo de células madre del paciente reconstruiría la habilidad de producir células sanguíneas en cantidades normales.

Si el defecto en la AF es la muerte prematura del fondo de las células madre, ¿cómo se desarrolla la leucemia? La leucemia es la superproducción de un tipo de célula en particular que invade la médula ósea, así como las malas hierbas invaden el jardín. La leucemia se desarrolla cuando las piezas de los cromosomas ocupan puestos incorrectos al lado de cada uno. Estos cambios genéticos, aparentemente al azar, producen un gen híbrido que no se expresa normalmente. Estos genes híbridos alteran la regulación y el índice de crecimiento de las células. No se ha identificado aún ningún híbrido de esta índole en las células de la AF. Pero la pérdida o el aumento de cromosomas particulares (como por ejemplo la monosomía 7) sugiere que se requieren otros daños genéticos para que se desarrolle la leucemia. Puede que los mecanismos que controlan la viabilidad de las células madre estén relacionados con el mantenimiento de los cromosomas. Cuando estos mecanismos no funcionan propiamente, el resultado es el fallo de la médula ósea o cáncer.

A pesar de las lagunas en nuestro entendimiento de las células de AF, hemos demostrado que éstas se pueden corregir simplemente usando virus modificados para transferir genes normales de AF a las células de la médula ósea. Las células madre de la médula ósea son los objetivos de estos virus. A diferencia de otros órganos, las células de la médula ósea son fáciles de obtener, y con el descubrimiento de las células precursoras de sangre periférica se ha hecho más fácil.

Décadas de estudios virales se aplican hoy día a la terapia génica. La terapia génica es el resultado del uso de virus

modificados para entregar los genes a su destino. Los virus, cuando se utilizan bajo condiciones normales, causan enfermedades. Por ejemplo, los vectores retrovirales están basados en el trabajo de virólogos desde hace más de 100 años en virus que producían leucemia en animales. La biología molecular nos permite modificar el virus para que pueda llevar los genes que nos interesan sin causar enfermedades. La producción de vectores virales para el uso clínico se debe controlar de cerca para evitar cualquier “bandido” o virus de tipo salvaje (wild-type) que pueda fomentar alguna enfermedad.

El campo de la terapia génica ha crecido rápidamente, y gracias a ello, han llegado nuevos virus para transportar los genes. Cada vector viral tiene sus propiedades únicas. Normalmente infecta un solo tipo de célula.

Los virus pueden depositar su carga génica de maneras diferentes. Algunos pueden secuestrarse a sí mismos (o “integrarse”) dentro del ADN de la célula y quedarse allí durante la vida de la célula. Otros pueden entregar los genes como “episomas”, que se mantienen separados del resto del ADN de la célula. Ambos métodos tienen sus ventajas para la terapia génica. Si se requiere la expresión constante del producto de un gen (proteína), entonces se prefieren los virus que se integran. Si se requiere una producción limitada o temporal de una proteína, se prefiere el virus episomal (que no se integra).

La introducción de ADN foráneo dentro de las células constituye un riesgo y es causa razonable de preocupación. El material genético se introduce dentro del genoma (todo el ADN de la célula) al azar. Los nuevos genes podrían acomodarse de forma tal que “activen o apaguen” los genes adyacentes. Debido a la enorme cantidad de material genético, cabe la posibilidad, pero es muy improbable que ocurra.

Varios cientos de pacientes han recibido vectores que se integran sin que hayan desarrollado tumores. De hecho, pacientes con tumores sólidos, que recibieron vectores virales directamente dentro del tumor, no han desarrollado complicaciones. Ésto sugiere que, o las preocupaciones originales fueron infundadas, o que el índice de transferencia del vector es tan bajo que no se producen efectos adversos. Al desarrollarse nuevos métodos más eficientes para transferir genes, volverán a surgir estas preocupaciones.

No se han reportado resultados inmunológicos adversos al vector retroviral ni al producto del gen transplantado. Otros vectores virales, particularmente los adenovirus, son extremadamente útiles para estimular la inmunidad contra el vector, causando así la destrucción de las células expuestas al virus. La respuesta inmunológica al producto del gen transplantado siempre conlleva dudas, especialmente en los pacientes que no tienen la proteína que éste produce. Algunas proteínas despiertan fácilmente el sistema inmunológico. Muchos pacientes con AF, a pesar de las diferentes mutaciones, fabrican la proteína de la AF, aún cuando ésta no funcione debidamente. Ésto sugiere que las células corregidas genéticamente que manufacturan la proteína de AF correcta pueden evitar la reacción inmunológica. Este tema no se ha estudiado adecuadamente en ensayos de transferencia génica, particularmente en pacientes con AF.

Entre los posibles riesgos para los pacientes con AF que consideran la terapia génica están los mencionados anteriormente además de las características particulares de la enfermedad. En teoría, uno de los riesgos podría ser el desarrollo de un clon de células madre/progenitoras que haya comenzado una trayectoria hacia la malignidad (leucemia). La introducción de un gen de AF normal dentro de células madre/progenitoras destinadas a la malignidad,

podría acelerar el proceso del tumor. Por otro lado, el gen normal puede prevenir o retrasar el proceso de la malignidad. Este tema se aborda en los resultados del ensayo de terapia génica de FANCC de los NIH. Un paciente que recibió el vector de FANCC desarrolló leucemia. El análisis molecular de las células de este individuo indicaron que la sangre y la médula ósea no contenían el gen que se le transfirió ni contaminantes virales que pudieran haber provocado directamente la leucemia. Los protocolos están diseñados para permitir la participación de pacientes sin indicadores de malignidades obvias.

¿Podré Someterme al Transplante de Médula Ósea si Falla la Terapia Génica?

Si uno participa en un ensayo de terapia génica antes de someterse a un transplante de médula ósea, cabe la posibilidad de que se formen linfocitos corregidos por el gen. Estas células resisten las dosis de quimioterapia o radiación comunes en el transplante de médula ósea en pacientes con AF. En este cuadro, los linfocitos del paciente no pueden destruirse. Los linfocitos pueden atacar las células del donante y ocasionar el fallo del injerto. Otra vez, los protocolos para transferencia de genes se han diseñado para incluir pacientes que no son candidatos o que no están dispuestos a someterse a trasplantes de médula ósea.

Los riesgos parecen ser desalentadores, pero en retrospectiva, muchas de las dudas parecerán haber sido infundadas. El potencial para la terapia génica en AF es significativo. ¿Por qué? La AF es un síndrome de gran complejidad, pero el aspecto hematológico se reduce básicamente a que las células madres no trabajan bien. Las células madres hoy día se pueden obtener fácilmente. Existen varios métodos para corregir estas células y sólo falta que los investigadores unan ambos sistemas. Otras complicaciones de la AF, que no sean hematológicas,

puede que algún día se puedan corregir por medio de la transferencia del gen. La transferencia génica *in utero* podría potencialmente tratar muchas de las manifestaciones de la AF antes de que se desarrollen.

Como con cualquier otra tarea científica, nuevos descubrimientos cuestionarán como pensamos sobre la AF. Los pacientes y sus familias deben ser conscientes de que la terapia génica es un campo nuevo que depende de varias ciencias básicas diferentes. La idea vale la pena y requiere el apoyo continuo de los pacientes y sus familias.

Apéndice M

Mosaicismo en la Anemia de Fanconi: Un Ejemplo de Terapia Génica Espontánea

Hans Joenje, PhD

*Department of Clinical Genetics and Human Genetics
Free University Medical Center, Holanda.*

El mosaicismo es el hecho de que un individuo tenga dos o más líneas celulares con diferente componente genético. El mosaicismo es el resultado de alteraciones en el ADN que tienen lugar a lo largo de la vida de un individuo. El ADN que portan las células de un organismo no es 100% estable. Las alteraciones se pueden originar por una reparación incorrecta del daño en el ADN o por errores ocurridos en la replicación del ADN. Si estos eventos se dan en las células de la línea germinal (espermatozoide u óvulo), se contribuye a lo que se denomina *carga mutacional* de la especie humana, que da lugar a que la gente tenga distintas variantes de varios genes. A veces, pero no siempre, una variación produce un gen defectivo (el gen pierde su funcionalidad).

Los individuos que portan dos copias defectuosas de uno de los genes de AF, padecen de AF. Los individuos con una sola copia mutada están sanos (véase Apéndice F). Las nuevas mutaciones son generalmente “malas”, en el sentido de que dan lugar a la pérdida de una función. Sin embargo, existen pacientes con una AF indiscutible, que de repente presentan linfocitos en su sangre que se comportan como normales en la prueba de rupturas cromosómicas. Estos pacientes se

denominan *mosaicos*, porque tienen dos tipos de células, uno con AF y otro sin AF.

Dos tipos de observaciones sugieren que un determinado paciente de AF puede ser un mosaico:

1. Una línea celular linfoblástica (derivada de un linfocito B) presenta una sensibilidad normal (no como la de AF) a MMC o DEB.
2. En la prueba diagnóstica de rupturas cromosómicas (llevada a cabo con linfocitos T), una proporción significativa de las células se comporta como normal (no como AF).

La aparición de células normales en un paciente de AF se puede explicar por alteraciones secundarias en el ADN de los genes mutados de AF, dando lugar, al menos, a una copia normal del gen. La generación de un gen AF normal puede resultar de una *recombinación mitótica* en pacientes de componente heterocigoto o de una mutación secundaria que de alguna forma corrige la mutación patogénica primaria.

Todavía estamos empezando a entender las bases moleculares del mosaicismo en pacientes con AF, y aún estamos lejos de saber sus posibles implicaciones clínicas. En algunos pacientes, pero no en otros, el nivel de mosaicismo ha alcanzado un punto en el que la típica prueba de rupturas cromosómicas deja de indicar AF. Algunos casos de mosaicos parecen estar asociados con síntomas hematológicos relativamente leves. Por otro lado, existen casos claros de pacientes que no son mosaicos (100% AF), que presentan síntomas leves a pesar de su edad relativamente avanzada. Dichos casos deben representar cambios sutiles en el gen AF afectado, por ejemplo, mutaciones leves.

Se requiere más investigación para responder importantes

preguntas, tales como: ¿qué otros tipos celulares (aparte de los linfocitos) han revertido a su forma normal?, ¿está el mosaicismo relacionado con una mejor hematopoyesis?, ¿supone una complicación para el trasplante de médula ósea, o el tratamiento de la leucemia, la presencia de una proporción significativa de linfocitos no AF en un paciente AF?

Una vez se desarrollen los métodos experimentales necesarios para determinar el tipo de célula progenitora en la que tuvo lugar la reversión en el paciente mosaico, éstas y otras preguntas podrán ser contestadas.

Entender la aparición y el desarrollo del mosaicismo en pacientes con AF es importante para el diseño de protocolos de terapia génica efectivos. Los protocolos actuales intentan transferir un gen de AF intacto a progenitores hematopoyéticos (células madre) de un paciente AF, y de esta forma, crear una médula ósea mosaico, una situación que puede ser similar a la que se observa de forma espontánea en algunos pacientes con AF.

Apéndice N

El Conducto Gastrointestinal y la AF

Sarah Jane Schwarzenberg, MD
University of Minnesota

La anemia de Fanconi está relacionada con los trastornos anatómicos y funcionales del conducto gastrointestinal (GI).

Las anomalías anatómicas incluyen atresia esofágica, atresia duodenal y atresia anal. La atresia es un defecto congénito en que se pierde todo o parte del lumen del conducto GI.

Los trastornos de función incluyen problemas con la ingestión oral, náuseas, dolores abdominales y diarrea.

La función más importante del conducto GI es proveer buena nutrición, y se refleja en el crecimiento normal, la energía para enfrentar la vida diaria, y las reservas con que contamos para enfrentarnos a la desnutrición a corto plazo durante periodos de enfermedad graves.

En la AF puede verse afectado el crecimiento, como resultado de múltiples anomalías endocrinas y/o reducción de la ingestión oral. Entre los problemas asociados con la reducción de la ingestión por vía oral destacan la falta de apetito/interés en la comida, las náuseas, y/o dolores o retortijones al comer.

Algunas de las causas de la baja ingestión oral son las anomalías gastrointestinales, inflamaciones o infecciones crónicas, efectos secundarios de los fármacos y/o anomalías neurológicas o problemas de comportamiento. Algunos de los problemas gastrointestinales están relacionados con complicaciones de defectos congénitos de la AF. Tras

corregirse la atresia esofágica, los pacientes a menudo sufren con frecuencia de reflujo gastroesofágico, de un 30-50% necesitan cirugía anti-reflujo. El reemplazo esofágico está asociado con dolor al ingerir sólidos y al vomitar.

Las complicaciones de la corrección de la atresia duodenal conllevan que >25% presenten síntomas de dolor abdominal, reflujo alcalino crónico, síndrome de asa ciega, disminución de la motilidad duodenal por encima del área de intervención y frecuentes episodios de obstrucción. Algunas de estas complicaciones se presentan con menos frecuencia en pacientes con disminución parcial del duodeno en el momento de la corrección. Las complicaciones de la cirugía para reparar la atresia anal incluyen: 30% sufren de incontinencia fecal, 50% se manchan ocasionalmente y algunos tienen estreñimiento con o sin encopresis (manchado a consecuencia de la filtración de heces alrededor de un impacto fecal crónico).

La evaluación de una mala alimentación comienza con un buen historial clínico y un examen físico, que no lleva más de una hora. El historial clínico y los detalles de la dieta alimenticia durante tres días consecutivos se deben poner al alcance del médico dos semanas antes de la consulta.

Otras pruebas que pueden ser necesarias:

- Estudio de contraste con bario del conducto gastrointestinal
- Estudio de vaciado gástrico
- Muestras de sangre para la proteína C reactiva (CRP por sus siglas en inglés), la tasa de sedimentación eritrocitaria (ESR por sus siglas en inglés), el anticuerpo de *Helicobacter pylori*, niveles de zinc

- Heces para detectar la presencia de huevos y parásitos, *cryptosporidium*
- Cultivo de orina
- Estudios endocrinos
- Endoscopia con biopsia

Algunos cuadros clínicos sugieren ciertos problemas.

Dolor abdominal y náuseas sugieren:

- Obstrucción mecánica
- Motilidad gastrointestinal anormal
- Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado
- Enfermedad de la vesícula biliar

Náuseas solas sugieren:

- Infección
- Infección del tracto urinario
- Sinusitis
- Problemas de comportamiento
- Efectos secundarios de los fármacos
- Evacuación gástrica retardada

En caso de que no se llegue a un diagnóstico preciso, se puede intentar tratar alguno de los síntomas. Opciones de tratamiento:

- Inhibición de secreciones gástricas: ranitidina, famotidina, omeprazol
- Administración de fármacos que favorecen la motilidad: cisapride, metoclopramida, eritromicina. *Nótese que el cisapride (Propulsid) debe usarse con precaución*

(si es que se usa) en los pacientes con AF, muchos pacientes con AF tienen anomalías cardíacas.

- Utilización de antieméticos (para evitar las náuseas): ondansetron
- Tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado: metronidazol
- Nutrición suplementaria

La nutrición suplementaria se puede administrar de dos formas: nutrición suplementaria enteral (oral o por sonda) o alimentación suplementaria parenteral (intravenosa).

La alimentación suplementaria parenteral requiere que se introduzca una vía central, y está asociada con un aumento de riesgo de infecciones y trastornos metabólicos. Su uso se limita a los pacientes que no logran alcanzar sus requerimientos nutricionales por la vía enteral. La nutrición suplementaria enteral se utiliza cuando el paciente se mantiene de forma consistente por debajo del 85% del peso apropiado para su estatura si no logra aumentar de peso durante un periodo de 3 a 6 meses. Para que los beneficios sean duraderos, la terapia debe ser prolongada.

La nutrición suplementaria enteral se suministra durante la noche, unas 8-10 horas, permitiendo así el apetito durante el día. Cuando el paciente alcanza su peso idóneo, se puede ser flexible con el horario, permitiéndoles tener algunas noches “libres”, como por ejemplo, a los adolescentes. Algunos de los problemas son ardor estomacal, falta de apetito durante el día, vómitos o que la sonda se mueva de su lugar. Las vías de acceso enteral incluyen la sonda gasonástrica, la nasoyeyunal y la de gastrostomía. Las sondas nasogástricas son sondas blandas de alimentación que se introducen por la nariz y van directamente al estómago. Éstos pueden permanecer en su lugar o retirarse a diario.

A veces, puede que se muevan de su lugar durante la noche (ocurre más a menudo en los bebés). Son incómodos y pueden causar sinusitis, pero son útiles para la alimentación suplementaria a corto plazo (<3 meses) o para determinar si la alimentación por gastrostomía tendría resultados positivos.

Las sondas nasoyeyunales son sondas blandas de alimentación que el radiólogo introduce en el intestino delgado a través de la nariz. Éstos no se pueden quitar a diario, pero ayudan a evitar el reflujo.

La sonda de gastrostomía es una sonda flexible que se coloca en el estómago a través de la pared abdominal. Su colocación se lleva a cabo usando un procedimiento quirúrgico de poca importancia. Usualmente, las complicaciones se limitan a la irritación local y/o infección. En muy raras ocasiones, trastornos con la sonda pueden causar infecciones más serias. La elección del método de alimentación enteral la deben tomar la familia y el paciente juntos, tras conocer todas las opciones disponibles. Es importante hacer un ensayo de alimentación con sonda nasogástrica (NG) antes de llevar a cabo la gastrostomía, para asegurarse que la alimentación suplementaria funciona bien. El método que se elija debe ser el que menos afecte a la situación social del paciente y al estilo de vida de la familia.

Apéndice O

Cuidado Dental de Pacientes con AF

Elise Bolski, DDS

Consulta Privada, Weston, FL

Los dentistas que atienden a pacientes con AF deben familiarizarse con los problemas comunes a dichos pacientes y deben consultar con su médico de cabecera o con su hematólogo para obtener un sumario de los problemas de salud específicos del paciente. A continuación enumeramos las pautas generales para evaluar y dar tratamiento a los pacientes con AF. Éstas se deben adaptar individualmente.

Problemas Comunes a Todos los Pacientes con AF

1. Los pacientes corren un riesgo muy alto de padecer cáncer del conducto gastrointestinal, además de cáncer de la mucosa bucal y de la lengua. Estos problemas usualmente ocurren después de la primera década de vida, pero debe hacerse un estudio inicial en la primera visita con examen de cabeza y cuello y prueba de detección de cáncer, que debe repetirse dos veces al año. Se deben hacer biopsias de las lesiones sospechosas, incluyendo úlceras, tejido persistentemente inflamado y leucoplasias. Si se contempla hacer una biopsia, debe comunicarse con el hematólogo para determinar si es necesario llevar a cabo algún procedimiento especial.
2. Los pacientes corren un riesgo elevado de leucemia. Algunos síntomas de leucemia pueden ser la inflamación

gingival persistente, sangrado bucal o dientes sueltos sin motivo aparente. Estos édnomas deben ser comunicados al hematólogo del paciente.

3. Los pacientes pueden tener recuentos bajos de plaquetas desde una edad temprana. Se puede hacer un sencillo examen y tomar pequeñas medidas preventivas cuando el paciente tiene trombocitopenia leve, pero el mismo paciente puede necesitar transfusión de plaquetas antes de una extracción, una biopsia, un procedimiento que requiera un anestésico de bloqueo mandibular u otros procedimientos con riesgo de hemorragias. Por estas razones, se debe comunicar con el hematólogo del paciente varios édas antes de cada consulta para verificar los recuentos sanguíneos y discutir los planes de tratamiento.

4. Los pacientes con AF tienen a menudo recuentos sanguíneos bajos de glóbulos blancos, haciéndolos susceptibles a infecciones bacterianas, y por lo tanto, es importante tomar estrictas medidas preventivas. Al año de edad se debe estimular que el niño deje de tomar el biberón y los chequeos dentales deben comenzar a los 18 meses y repetirse dos veces al año.

Problemas Específicos Observados en Algunos Pacientes con AF

1. Algunos pacientes tienen un catéter implantado para tomar muestras de sangre o tienen defectos cardíacos. A estos pacientes se les debe administrar profilaxis contra la endocarditis bacteriana subaguda (SBE por sus siglas en inglés) durante los procedimientos dentales, de acuerdo con las pautas de la Sociedad Americana del Corazón (*American Heart Association*).

2. Algunos pacientes pueden tener deformidades de las extremidades superiores que interfieran con el mantenimiento diario de la higiene bucal. En estos casos, los padres deben hacerse responsables de limpiarles los dientes a diario, con cepillo de dientes y seda/hilo dental. Para estos pacientes, el uso del cepillo eléctrico puede ayudar a mantener la higiene bucal.

Apéndice P

Control de Hemorragias Nasales y Orales con Amicar®

Wayne Rackoff, MD, Richard Harris, MD, Jeff Lipton, MD, y Blanche Alter, MD

El Amicar® (ácido aminocaproico) es un fármaco usado para ayudar a controlar las hemorragias. Es más efectivo en las hemorragias de la mucosa nasal y oral. Evita que se deshagan los coágulos que se forman naturalmente en el cuerpo. No funciona en todas las hemorragias del cuerpo ya que actúa por secreción dentro de las membranas que revisten las cavidades del cuerpo (por ejemplo se secreta dentro de la saliva).

Este fármaco solamente se debe utilizar tras consultar a su hematólogo. Hay situaciones en que no debe utilizarse el Amicar, como por ejemplo cuando se sangra por el conducto urinario (riñones/vejiga). Si la hemorragia está relacionada con plaquetas bajas, el Amicar puede ser útil, pero podría además necesitarse una transfusión de plaquetas. El Amicar pudiera ser útil para evitar que ocurran hemorragias después de los procedimientos dentales, pero siempre debe consultarse con el hematólogo antes de utilizar este fármaco.

El Amicar puede causar náuseas y vómitos. Es costoso, pero se puede guardar en casa por un tiempo relativamente largo. Debe consultar con su hematólogo para saber si éste recomienda que mantenga Amicar en su casa. Nunca utilice más dosis de la recetada, ya que cantidades excesivas pueden causar coágulos peligrosos.

Apéndice Q

La Ginecología y el Embarazo en las Pacientes con AF

*Blanche P. Alter, MD, MPH
National Cancer Institute
Rockville, Maryland*

Menarquía

Las féminas con AF a menudo tienen su primera menstruación más tarde que sus compañeras. Sus ciclos menstruales son irregulares y en muchos casos no ovulan. Sin embargo, cerca de dos docenas de mujeres con AF han tenido hijos; por lo tanto, algunos de los ciclos menstruales son claramente funcionales.

Embarazo

Cerca de dos docenas de mujeres con AF han quedado embarazadas. En éstas mujeres, el índice de abortos involuntarios puede ser más alto. En la mitad, el estado hematológico de la madre empeoró, necesitando frecuentes transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas. Además aumentaron la preeclampsia y la eclampsia, y fue necesario operar por cesárea los casos de preeclampsia y los casos en que el parto no progresaba. Los embarazos con AF son de alto riesgo y deben ser controlados por expertos en medicina materno-fetal. Se debe considerar la criopreservación de la sangre de la placenta del bebé como posible fuente de células progenitoras para la madre.

Menopausia

La menopausia en la AF es siempre temprana, normalmente antes de los 40 años de edad. Las mujeres con AF son, por lo tanto, más propensas a sufrir niveles bajos de estrógenos de forma prematura, y tienen riesgo de osteoporosis y enfermedades cardíacas. Se recomienda la terapia de reemplazo con estrógenos, con la advertencia de que los estrógenos pueden suprimir la médula ósea y por lo tanto, se deben seguir de cerca los recuentos sanguíneos.

Cáncer Ginecológico

Véase Apéndice R. El cáncer vaginal, anal y cervical ocurre a edades más tempranas, en comparación con las demás mujeres y puede estar asociado con el virus del papiloma humano (HPV por sus siglas en inglés). El examen ginecológico y la citología (Papanicolau) deben hacerse todos los años comenzando a la edad de 16 o después de la primera menstruación, dependiendo de lo que ocurra primero. Las mujeres deben hacer un autoexamen de las mamas todos los meses y visitar un profesional médico una vez al año para hacerse pruebas más específicas.

Referencia

Alter BP, Frissora CL, Halperin DS, Freedman MH, Chitkara U, Alvarez E, Lynch L, Adler-Brecher B, Auerbach AD: Fanconi's anemia and pregnancy. Br J Haematol 77:410, 1991.

Apéndice R

Malignidades en Pacientes con AF

*Blanche P. Alter, MD, MPH
National Cancer Institute
Rockville, Maryland*

Los pacientes con AF desarrollan cánceres hematológicos y malignidades sólidas a edades mucho más tempranas que la población en general, sin existir una explicación de por qué son más comunes en las mujeres que en los hombres. Aunque la vigilancia no garantiza la detección precoz del cáncer, aumenta la posibilidad de detectarlo en una etapa en la que se requiere un tratamiento menos agresivo de la enfermedad que cuando se encuentra en un estadio avanzado.

Síndrome Mielodisplásico (MDS por sus siglas en inglés) o Leucemia

En general, la incidencia del MDS es ~5% y el de la leucemia es ~10%. El riesgo acumulativo de desarrollar MDS o leucemia, o ambas, puede ser tan alto como del 50% entre los que llegan a la mayoría de edad. Estos datos son aproximados, ya que en el pasado, pocos pacientes alcanzaban la mayoría de edad. Hasta ahora, nuestra información no indica que un clon citogenético anormal en la médula ósea sea por sí solo un mal pronóstico (muchos pacientes han tenido clones por años). Sin embargo, si la médula ósea tiene características microscópicas indicativas de MDS, el pronóstico puede que no sea bueno. Hoy día recomendamos trasplante de médula ósea de donantes *no emparentados* solamente para el MDS

o la leucemia, no cuando aparece un solo clon anormal en la médula. Un trasplante de donante compatible *emparentado* se puede llevar a cabo en caso de leucemia, MDS o aparición de un solo clon anormal (o para anemia aplásica).

Recomendamos un recuento sanguíneo completo (CBC por sus siglas en inglés) cada 4 meses, a menos que sea necesario realizarlo con más frecuencia, debido a alguna anomalía hematológica. Además, recomendamos un examen anual de la médula ósea, incluyendo un aspirado para examinar la morfología de MDS, una biopsia para celularidad y MDS, y citogenética para las expansiones clonales. Si está al alcance, la prueba de laboratorio debe incluir tinciones inmunológicas especiales y citometría de flujo para localizar marcadores de MDS o leucemia. Estos análisis deben efectuarse en centros con experiencia en MDS y leucemia.

Cáncer Ginecológico

Las mujeres con AF tienen un riesgo más alto de cáncer de mama, cérvix y vulva, durante las décadas de los 20 y los 30. Sugerimos que se hagan el examen ginecológico y la citología (Papanicolau o prueba PAP) todos los años comenzando a los 16 o después de la primera menstruación, lo que ocurra primero. La prueba para el virus del papiloma humano (HPV por sus siglas en inglés) se puede hacer de un raspado vaginal o cervical. El PAP y la prueba de HPV pueden ser sólo necesarios en mujeres con AF que estén sexualmente activas. Se puede dejar la colposcopia para pacientes con PAP anormales. Se debe enseñar a las pacientes como hacerse un autoexamen de las mamas todos los meses, y el profesional médico (el ginecólogo) debe hacerle uno todos los años.

Cáncer de Cabeza, Cuello, y Esófago Superior (HNE por sus siglas en inglés)

Este tipo de cáncer aparece con más frecuencia en hombres

fumadores de 40 años, pero también se observa en mujeres de 20 años con AF. Es importante que los pacientes con AF le notifiquen a su médico si sienten dolor de garganta, inflamación de la garganta o el cuello, dolor de oído, dolor al tragar, dificultad para tragar, ronquera o pérdida de peso sin razón aparente. El paciente se debe realizar exámenes físicos cada 4 meses, prestándole mayor atención a la boca, membranas mucosas, la garganta, el cuello, y los nódulos linfáticos.

Cáncer Gastrointestinal

La mayoría de estos cánceres ocurren en el esófago medio o bajo, aunque también se han reportado casos de cáncer del estómago. Los síntomas, por lo regular, incluyen cambios alimenticios (falta de apetito), náuseas, vómitos, pérdida de peso y/o sangre en las heces.

Tumores Hepáticos

La mayoría (aunque existen excepciones) de los pacientes con AF que desarrollaron tumores en el hígado, estaban recibiendo tratamiento con andrógenos. El paciente puede notar disminución del apetito, ictericia, dolor en el lado derecho del abdomen o distensión del abdomen. El médico debe hacer un examen para determinar el tamaño del hígado y si hay masas blandas. Los laboratorios deben incluir pruebas funcionales del hígado: enzimas, bilirrubina y alfa-feto-proteína. Éstas se deben hacer todos los años, y las enzimas y la bilirrubina cada 3-4 meses en los pacientes que reciben terapia con andrógenos. Además, recomendamos a los pacientes que reciben terapia con andrógenos que se hagan una ecografía hepática cada 6 ó 12 meses.

Referencia

Alter BP: Fanconi's anemia and malignancies. *Am J Hematol* 53:99, 1996.

Apéndice S

Cáncer de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

Frank Ondrey, MD
University of Minnesota

El cáncer de células escamosas del tracto aerodigestivo es un tumor maligno de las membranas de los labios, las encías, la cavidad oral y una variedad de estructuras de la garganta, que incluyen la laringe y la entrada del esófago. Este tipo de cáncer afecta anualmente alrededor de 40.000 personas en los Estados Unidos. La mayoría de los pacientes son hombres mayores de 45 años. Los hombres tienen dos veces más riesgo que las mujeres. Esta enfermedad es más común en individuos que fuman o mascan tabaco y en los que toman bebidas alcohólicas. *Pero los pacientes con AF son usualmente susceptibles a este tipo de cánceres aunque no fumen ni beban.* Una vez se le diagnostica al paciente con cáncer escamoso de cabeza y cuello, él o ella tiene mayor probabilidad de tener tumores del tracto aerodigestivo (garganta, pulmón y esófago).

El cáncer de células escamosas comienza con pequeñas úlceras, áreas irritadas o placas blancas o rojizas con textura de papel de lija. Estas lesiones tardan en crecer y muchos pacientes no los notan hasta que se tornan dolorosos o interfieren con el comer y el beber. Debido a que estas lesiones tienen mejor pronóstico en las etapas iniciales y a que son reconocidas por los otorrinolaringólogos, pueden ser detectadas de forma eficiente y el paciente puede recibir tratamiento ambulatorio si la lesión es menor que el diámetro

de una moneda de veinticinco centavos americanos. Sin embargo, muchas lesiones pasan desapercibidas si hay vacilación en buscar ayuda o por una variedad de factores sociales o psicológicos, y los tumores pueden continuar creciendo hasta afectar el habla, la respiración y el comer. El cáncer puede progresar en tamaño e invadir las glándulas linfáticas del cuello y el pulmón. Los tumores grandes o los tumores que se expanden al cuello, usualmente requieren extensos tratamientos que suponen cirugía, radiación, y a veces, quimioterapia. A pesar del gran avance en los tratamientos, la supervivencia de los casos con lesiones más avanzadas es menos del 50% a los 5 años. Este índice de curación no ha cambiado mucho en los últimos 25 años. Más aún, hay una morbilidad considerable y se requiere rehabilitación tras la extracción de estos tumores, ya que afectan a los órganos de la comunicación y el comer. Es posible que el tratamiento de estos tumores suponga la extracción total de la laringe o de porciones significativas del paladar o la lengua. La alteración de estos órganos requiere a menudo una rehabilitación dificultosa.

Después del tratamiento satisfactorio de esta malignidad, los pacientes con cancer de cabeza y cuello requieren seguimiento muy de cerca, con atención especial a cualquier anomalía de la garganta o los pulmones. Cualquier otro síntoma relacionado con estos órganos (como por ejemplo, ronquera, tos crónica, tos con sangre) puede indicar la aparición de otro tumor.

Hay una variedad de factores que pueden contribuir al crecimiento o a que se expandan estos tumores, y es bien sabido, que existen defectos de inmunidad en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, lo cual se asocia con un mal pronóstico para tratamiento de estas lesiones. No se sabe aún si los defectos de inmunidad de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello son debidos al tumor, a la falta de una

buena nutrición o a algún otro factor. Se sabe, sin embargo, que ciertos grupos de pacientes inmuno-comprometidos son más susceptibles de desarrollar cáncer de cabeza y cuello, aunque no fumen. Hay evidencias considerables de que los pacientes que reciben trasplantes de órganos, como el riñón, tienden a tener más cáncer de células escamosas. A menudo, éstos tumores se dan en la piel y el tracto aerodigestivo. El cáncer de células escamosas también demuestra ser más virulento en los pacientes receptores de trasplantes. Parece haber una menor supervivencia de los pacientes que contraen cáncer de células escamosas después de recibir un trasplante.

Se sabe desde hace mucho que los individuos con AF están predispuestos a desarrollar cáncer de células escamosas, particularmente del tracto aerodigestivo, la piel y cérvix. *Estos cánceres son los más comunes en los pacientes con AF.* Desafortunadamente no existen buenos marcadores que puedan predecir quién puede desarrollar el cáncer de células escamosas del tracto aerodigestivo, ya que podrían utilizarse para la prevención en la población con AF. Hoy día, se recomienda para los pacientes con AF:

- Disminuir o eliminar el consumo de tabaco y alcohol.
- Someterse a evaluaciones periódicas de cabeza y cuello por un otorrinolaringólogo, médico de cabecera o su dentista.
- Consultar sobre cualquier anomalía de reciente aparición, al hablar o tragar, o sobre áreas de las membranas de la boca y el cuello que no aparenten ser normales.

Nos interesa estudiar cualquier material de biopsia de los pacientes que están siendo evaluados por un posible cáncer de células escamosas del tracto aerodigestivo. Antes de

hacerse la cirugía, tenga la amabilidad de comunicarse con el Dr. John Wagner o la Dra. Margaret MacMillan de la *University of Minnesota* para que éstos puedan hacer arreglos para obtener una parte de la biopsia para estudios de investigación. Hay ensayos clínicos abiertos o en etapa de planificación que incluyen terapias de radiación y novedosos agentes preventivos para pacientes con AF.

Apéndice T

Banco de Células AF de OHSU

*Markus Grompe, MD
Oregon Health Sciences University
Portland, Oregón*

Científicos en los campos de la genética, enfermedades de la sangre (hematología), cáncer (oncología), reparación de ADN y farmacología contribuyen al estudio de la anemia de Fanconi. Muchos de estos investigadores utilizan células de la sangre y líneas celulares derivadas de la piel de los pacientes y sus familias, en sus experimentos. Actualmente se dispone de un banco capaz de proveer con dichas líneas celulares a cualquier investigador que esté interesado. Con el estímulo y el apoyo del *FA Research Fund*, establecimos en 1992 el banco de células de anemia de Fanconi en la *Oregon Health Sciences University*.

Las células en el banco están a la disposición de cualquier investigador de anemia de Fanconi que las solicite. Dichas células pueden utilizarse para llevar a cabo estudios de ligamiento en familias, para clonar genes de AF aún desconocidos, para encontrar mutaciones en genes de AF identificados, para probar nuevos fármacos, para probar terapias génicas, y para estudiar el funcionamiento de los genes AF. El banco lleva a cabo las siguientes funciones: la creación de líneas celulares inmortalizadas a partir de linfocitos de los pacientes y los miembros de la familia, el establecimiento de líneas celulares de fibroblastos (piel), la inmortalización de fibroblastos de pacientes con AF pertenecientes a grupos raros de complementación, aislamiento de ADN y ARN a partir de células de los

pacientes y recogida de información clínica de las familias registradas en el banco.

Muchas familias ya han contribuido con sus células al banco. Hemos recogido muestras de 129 familias desde que se abrió el banco en febrero de 1992.

Los genes de anemia de Fanconi, A, C, F, y G, ya han sido aislados, sin embargo, los demás genes (al menos otro cuatro) no han sido clonados todavía. [*Nota del Editor: Para septiembre 2001, ya se han aislado también los genes de anemia de Fanconi D2 y E.*] Varios laboratorios trabajan arduamente para entender las funciones de estos genes y sus proteínas, y para perfeccionar las terapias para esta enfermedad. Las células del banco serán de gran utilidad en todos estos estudios.

Pruebas de grupos de complementación

Recientemente, hemos comenzado a llevar a cabo pruebas de detección de grupos de complementación con retrovirus, utilizando todas las líneas celulares de fibroblastos disponibles en el banco. Esta novedosa técnica se realiza en colaboración con el Dr. Alan D'Andrea. Esta técnica nos permite la detección rápida de los pacientes que pertenecen a los grupos de complementación A, C o G; estos grupos incluyen cerca del 85% de los pacientes. En esta prueba, las células del paciente se infectan con un retrovirus que ha sido modificado genéticamente (virus de terapia génica) que porta el gen de FANCA, el FANCC o el FANCG. Posteriormente, se lleva a cabo el estudio de rupturas cromosómicas; si el virus corrige (complementa) las células del paciente, entonces esto identifica el grupo de complementación. Tras obtenerse el resultado, se transmite la información a la familia y su médico.

¿Por qué debe usted contribuir con células al Banco?

Su familia puede beneficiarse directamente. Existe la posibilidad de que la mutación que causa la AF en su familia se pueda encontrar en las células que usted done al banco. A partir de su muestra de piel, obtendremos una línea de fibroblastos con la que podremos, determinar si pertenece a los grupos de complementación A, C, F o G. Las familias con mutaciones en el gen FANCC pueden ser candidatas a participar en el protocolo de terapia génica del NIH. La terapia génica para otros grupos de complementación estará disponible en el futuro. Para que estas terapias ayuden a su familia, es esencial saber cuál es el gen defectuoso en su familia (en otras palabras, su "grupo de complementación"). Según se vayan descubriendo más genes de AF, analizaremos las líneas celulares y asignaremos a las familias a los grupos de complementación apropiados.

Se realizarán pruebas con las células de anemia de Fanconi del banco para determinar los efectos de diferentes tratamientos. Sería provechoso para usted que se hicieran estos estudios con sus células. Además, contribuyendo con células al banco, también podría ayudar a otras familias con AF.

¿Qué miembros de la familia deben contribuir con muestras?

Se necesitan muestras de los pacientes, sus hermanos y hermanas, los padres y los abuelos por ambas partes.

¿Qué tipos de muestras se necesitan?

Lo mejor para la investigación sería poder obtener muestras de sangre y de piel de todos los individuos con la enfermedad. Las células sanguíneas de pacientes con AF no crecen muy

bien en cultivo, y a veces, las líneas celulares no se logran aislar apropiadamente. Por otra parte, las células derivadas de muestras de piel crecen muy bien. Si sólo puede suministrar una muestra, preferimos que en los pacientes con AF, ésta sea de piel y en sus familiares, de sangre.

¿Cómo se obtiene la muestra de piel?

Un dermatólogo (o un cirujano, si se toma la muestra al llevar a cabo otro proceso quirúrgico en el individuo) puede obtener la muestra de piel. Es un procedimiento simple y tan indoloro como tomar una muestra de sangre. La piel se insensibiliza con anestesia local y se obtiene un pequeño círculo de piel (1/10 de pulgada, 0,25 centímetros). La herida se cubre con una tirita, y ya está. Las muestras de piel se envían a temperatura ambiente en un medio de cultivo especial para fibroblastos (Medio Mínimo Esencial de Dulbecco con 10% de suero fetal bovino y antibióticos, o su equivalente). Podemos facilitarle este medio si su médico o su laboratorio no lo tienen a su alcance. Las muestras se envían a nuestra dirección (véase la próxima página) via FedEx para que se reciban al día siguiente.

¿Cómo se obtiene la muestra de sangre?

Pida una cita con su médico y muéstrela este artículo. Es mejor que toda la familia acuda a la cita a la vez, que sacarse sangre en fechas diferentes. Se necesitan dos tubos de 10cc de sangre en heparina sódica (¡no use heparina de litio!!) para cada miembro de la familia. Las muestras se deben enviar a temperatura ambiente (¡no las refrigere!!) via FedEx a nuestra dirección (véase la próxima página) para que se reciban al día siguiente.

Información Adicional

Necesitamos el nombre completo y la fecha de nacimiento de

cada persona. Además, es muy importante que se indique quienes son los padres, hermanos, hermanas y el parentesco de los demás. Si se han hecho pruebas cromosómicas, también necesitamos los resultados de éstas. Le agradecemos que incluya su número de teléfono y el de su médico para que podamos comunicarnos con ustedes si tenemos más preguntas. Más adelante, le enviaremos un cuestionario médico detallado.

¿Cuándo y Dónde?

Las muestras deben llegar a Portland, Oregón, los días martes, miércoles o jueves. Por lo tanto, deben obtenerse las muestras los días lunes, martes o miércoles. Es crucial que las muestras no se demoren más de 24 horas en llegar.

Dr. M. Grompe
Department of Medical and Molecular Genetics,
L103
Oregon Health Sciences University
3181 SW Sam Jackson Pk Rd
Portland, OR 97201
Tel: (503) 494-6888
FAX: (503) 494-6882
e-mail: grompem@ohsu.edu

¿Quién lo paga?

Cargos de laboratorio o de FedEx que no estén cubiertos por su seguro médico los pagaremos nosotros. Por favor, envíe la documentación apropiada. Esperamos sinceramente que usted participe en este esfuerzo. ¡Muchas gracias!

Apéndice U

Nuevo Centro de Anemia de Fanconi en Boston

*Alan D'Andrea, MD
Dana-Farber Cancer Institute and
Children's Hospital, Boston*

El *Dana-Farber Cancer Institute* y el *Children's Hospital* de Boston han establecido un amplio centro de anemia de Fanconi. Este programa apoya una extensa gama de actividades y servicios, y finalmente nos llevará a un mejor entendimiento de las bases moleculares y celulares de la AF, y a mejores métodos de diagnóstico y tratamiento.

Como parte importante del establecimiento de este centro, el Dr. Alan D'Andrea y el Dr. Eric Nisbet-Brown, están llevando a cabo una encuesta de los pacientes con AF y de sus familias. Los datos acumulados en esta encuesta (la cual ha sido aprobada por los *Human Subjects Review Boards* de ambas instituciones) sentarán la base para el registro y la base de datos de pacientes con AF. Esta iniciativa ha sido posible, en parte, por el generoso apoyo de la *Charles H. Hood Foundation* de Boston.

A continuación mencionamos varias de las actividades del Centro:

- Un programa de investigación básico de la biología molecular y celular de la AF, llevado a cabo en el laboratorio del Dr. D'Andrea.
- La creación de un banco de células de pacientes con AF, que incluye líneas celulares linfoblastoides, de

fibroblastos de la piel y de tumores de los pacientes y sus familiares. Estas muestras se utilizarán para avanzar las investigaciones sobre los diferentes grupos de complementación de la AF y lo que significan. Las instrucciones de cómo preparar las muestras para su envío se encuentran más adelante.

- Un Registro de pacientes con AF de los Estados Unidos y Canadá. En base a un breve cuestionario inicial, estableceremos una base de datos de información demográfica básica. En un segundo cuestionario recolectaremos información de los tratamientos, y otros cuestionarios adicionales se utilizarán después para recolectar información sobre la historia clínica de la familia, susceptibilidad a diferentes cánceres, y otras áreas de preocupación. Estos datos también se utilizarán para identificar correlaciones entre los diferentes grupos complementarios y las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad, y poder así profundizar más. Nótese que todos los cuestionarios serán aprobados por las *Human Subjects Review Boards* del *Dana-Farber Cancer Institute* y el *Children's Hospital*, y que se asegurará la total confidencialidad.
- El desarrollo de un Servicio Central de Citogenética en el *Dana-Farber*, bajo la dirección de Lisa Moreau, para diagnóstico, pruebas de DEB, análisis de grupos de complementación y detección de portadores.
- Un Centro de Diagnóstico y Evaluación para nuevos pacientes y pacientes confirmados con AF, que estará dirigido por el doctor Eric Nisbet-Brown. Este programa proveerá servicios de consulta y cuidado integral para pacientes con AF. Se apoyará un amplio espectro de opciones de tratamiento, incluyendo andrógenos, terapia de transfusión, terapia de factores

de crecimiento hematopoyético y trasplante de médula ósea. Será posible realizar consultas adicionales con la clínica de endocrinología y la clínica de ortopedia del *Children's Hospital*, dependiendo de los casos.

- El desarrollo de un protocolo de terapia génica, para el tratamiento de pacientes seleccionados con AF.

Un gran número de pacientes y familiares han participado ya en el primer nivel de este programa, rellenando cuestionarios y ofreciendo muestras de piel y sangre en la Conferencia de Familias de Lake Geneva, en agosto de 1999. Otras personas que deseen participar o que quieran obtener más información acerca del centro, deben contactar con uno de nosotros (véase el final del apéndice).

Los pacientes y sus familiares pueden participar en alguna o en todas las actividades del centro mencionadas anteriormente. Esperamos que la recogida de estos datos nos permita alcanzar una mejor comprensión de los mecanismos de esta enfermedad, de su desarrollo y tratamiento.

Los materiales y la información obtenida de estos estudios, estará a disposición de otros investigadores de AF que lo requieran, siempre que se cumplan las normas éticas.

Instrucciones para el Envío de Muestras de Tejido

Las muestras de tejido de los pacientes con AF, o de sus familiares, han demostrado ser una y otra vez críticas para producir resultados científicos. Por ejemplo, el juicioso uso de las líneas celulares de los pacientes con AF ha permitido la identificación de los distintos grupos de complementación (subtipos) de AF, el clonaje de varios genes de AF y la caracterización molecular de las proteínas de AF

(codificadas por los genes de AF). Nuestro laboratorio en Boston, en colaboración con el laboratorio del Dr. Marcus Grompe en la *Oregon Health Sciences University*, ha constituido un banco de células de AF y una base de datos de pacientes. El procedimiento que se resume más abajo, permitirá la eficiente obtención y transporte de estos críticos materiales para nuestros programas de investigación.

Las muestras de tumores y leucemia de pacientes con AF, o de miembros de sus familias con cáncer, serán críticas para nuestro entendimiento del proceso por el cual las células normales del paciente se transforman en células tumorales. El comprender estos procesos podría encaminarnos a procedimientos diagnósticos más racionales y a tratamientos con fármacos para los pacientes con AF que tienen cáncer.

Obtención de Muestras de Piel

La muestra de piel la puede obtener su médico. La piel se insensibiliza con anestesia local, y se quita un pequeño círculo de piel (1/10 pulgada, 0,25 centímetros). Las muestras de piel se envían a temperatura ambiente en un medio de cultivo especial para fibroblastos (Medio Mínimo Esencial de Dulbecco con 10% de suero fetal bovino y antibióticos, o su equivalente). Podemos poner este medio a su disposición si su médico o su laboratorio no lo tienen a su alcance. Las muestras se envían a nuestra dirección (véase abajo) via FedEx para que se reciban al día siguiente. Nuestra oficina pagará por los gastos de envío.

Obtención de Muestras de Sangre

Su médico debe recoger dos tubos de 10cc de sangre en heparina de sodio (¡¡no use heparina de litio!!); ésto se puede hacer a la vez que le hacen otros estudios de sangre para diagnóstico o tratamiento. Las muestras se deben enviar a temperatura ambiente (¡¡no las refrigere!!) via FedEx a nuestra

dirección (véase abajo) para que se reciban al día siguiente. Nuestra oficina pagará por los gastos de envío.

Obtención de Muestras de Tumores y Leucemia

Estamos extremadamente interesados en obtener muestras frescas de tumores o de médulas óseas leucémicas de pacientes con AF con cáncer. Debido al cuidado especial necesario para preparar y transportar estas muestras, por favor, comuníquense directamente con el Dr. Alan D'Andrea. Nos agradecería discutir los procedimientos adecuados directamente con su médico o cirujano.

Para más información, por favor comuníquese con el doctor Alan D'Andrea o el doctor Eric Nisbet-Brown.

Dr. Eric Nisbet-Brown	Dr. Alan D'Andrea
Room D308	Room M640
Dana-Farber Cancer Institute	
44 Binney Street	
Boston, MA 02115	
Tel: 617-632-3597	Tel: 617-632-2080
FAX: 617-632-5757	FAX: 617-632-5757
E-mail: Eric_Nisbet-Brown@dfci.harvard.edu	
E-mail: Alan_Dandrea@dfci.harvard.edu	

Apéndice V

Las Principales Familias y Organizaciones AF en el Mundo

Argentina

César e Irma Lucero
Asociación Civil Argentina de Anemia de Fanconi
Gral E. Martínez
C.P.: (1426)
Buenos Aires, Argentina
+54 11 4 554-1964 (Casa y Fax)
anemiafanconi@interar.com.ar (e-mail)

Brasil

Antonieta Medeiros y María de Fátima
R. Humberto Fernando
Fortes, 260 Bloco 47, Apto. 01
Vila Sao José Sao Caetano, Brasil CEP: 09580.060
+5511 4238-1883 (Casa)
+5511 4238-6687 (Fax)

Canada

Annette Waxberg y Lorne Shelson
72 Castlewood Road
Toronto, Ontario, Canada M5N 2L2
(416) 489-5502 (Casa)
(416) 598-5837 (Trabajo de Lorne)
(416) 489-6393 (Fax)
lornette@interlog.com (e-mail)

Inglaterra (zona central)

David y Christine Westmoreland
4 Pateley Rd.
Woodthorpe, Nottingham, England NC3 5QF
+44 115 926-9634

Norte de Inglaterra

Rick y Anne Dudarenko
82 Parkhills Road
Bury, Lancashire, England BL9 9AP
+44 161 797-4114 (Casa)
+44 161 873-5015 (Trabajo de Rick)
+44 161 873-7534 (Fax)

Francia

Sylvette y Alain Silverston
Association Française de la Maladie de Fanconi
10 Rue Emile Zola
94400 Vitry sur Seine, France
+33 1 4680-1083 (Casa)
+33 1 4244-8983 (Trabajo de Alain)
+33 1 4244-9897 (Fax)

Alemania

Ralf y Cornelia Dietrich
Deutche Fanconi-Anaemie-Hilfe e. V.
Bundesgeschaeftsstelle -Boeckenweg 4
59427 Unna-Siddinghausen, Germany
+49 2308-2324 (Casa)
+49 2308-2111 (Trabajo)
+49 2308-2143 (Fax)
FAHilfe01Ralf.Dietrich@T-Online.de (e-mail)

India

Marzban y Daisy Ardeshir
F & I Bone Marrow Foundation
24 Ratanbai Tata Bldg.
38th Road, Bandra
Mumbai, 400 050, India
+91 22 640-4989 (Casa)
+91 22 651-6544 (Fax)
Marzi@vsnl.com (e-mail)

Italia

Giovanni Pagano
AIRFA o Italian Assoc. for Fanconi Anemia Research
Istituto Nazionale Tumori
Fondazione Pascale Via San Rocco, 14
80078 Pozzuoli, Italy
+39 33 7860250 (Casa)
+39 81 5903205 (Trabajo)
+39 81 3031140 (Fax)
fanconiass@tin.it (e-mail)

Méjico

Rocío Gómez Gutiérrez
Asociación Anemia Fanconi
Esmerald No. 3066-1
Casal Victoria
Zapopán, Jalisco, Méjico 44560
+52 3 641-6849 (Casa)
+52 3 642-9417 (Trabajo)
afanconi@foreigner.class.udg.mx (e-mail)

Sudáfrica

Charles y Dawn Church
No. 5 DeHoop Street
Edgemead, Capetown, South Africa 7441
+27 21 588628 (Casa y Fax)

España

Damaris Pérez y Jesús Cabrera
Obispo Benítez de Lugo #4
Apto. 1-A
La Orotava, Tenerife, España 38300
+ 34 922 323297 (Casa)
+34 922 331862 (Fax)

Holanda

Ron Baas
Nederlandse Stichting Fanconi Anemia
Spoorstraat 11
9989 Warffum
The Netherlands
+31 595 426121 (Casa)
+31 595 426221 (Fax)

Apéndice W

Recursos de Apoyo para Familias con AF

Cancer Fund of America

2901 Breezewood Lane, Knoxville, TN 37921-1009
(423) 938-5281
Suministros y ayuda financiera para pacientes de bajos ingresos con cáncer.

Children's Leukemia Foundation of Michigan

29777 Telegraph Road, #1651,
Southfield, MI 48034
(810-353-8222; 800-825-2536; Fax 810-353-0157)
e-mail: leukemiamich@voyager.net
<http://leukemiamich.org>
Ofrece apoyo compasivo personalizado en Michigan, a pacientes afectados con leucemia y otros trastornos relacionados. También disponen de alguna ayuda financiera.

Children's Organ Transplant Association

2501 Cota Drive, Bloomington, IN 47403
(800-366-2682, 812-336-8872)
e-mail: cota@cota.org
<http://www.cota.org>
Ayuda a los pacientes que necesitan un trasplante de médula ósea (BMT, por sus siglas en inglés) a organizar actividades para recaudar fondos, y mantiene cuentas bancarias a las cuales se pueden hacer contribuciones libres de impuestos en nombre de pacientes.

Dexter Johnson Trust (Oklahoma residents)

PO Box 26663, Oklahoma City, OK 73125
(405-232-3340)

Ofrece ayuda financiera para niños que necesitan un BMT.

Leukemia Research Foundation

(Illinois/Indiana residents within a 100-mile radius of Chicago)

20 Davis St., Suite 420, Evanston, IL 60201

(847-424-0600) Ofrece ayuda financiera limitada, asesoramiento y grupos de apoyo para pacientes con leucemia.

Leukemia Society of America

600 3rd Avenue, New York, NY 10016

(800-955-4572)

<http://www.leukemia.org>

Ofrece folletos, boletines, y vídeos sobre la leucemia, mielodisplasia, linfomas y otras enfermedades. Hay material disponible en español. También ofrecen ayuda financiera.

My Friends Care Bone Marrow Transplant Fund

(Michigan residents)

148 S. Main Street, Mt. Clemens, MI 48043

(810-783-7390)

Ayuda a los pacientes que necesitan un BMT en Michigan, a organizar actividades para recaudar fondos. También organiza y patrocina campañas para reclutar donantes de médula ósea.

National Cancer Care Foundation

1180 Avenue of the Americas, New York, NY 10036
(212-221-3300)

Ofrece asesoramiento, orientación y ayuda financiera a pacientes y familias.

National Children's Cancer Society

1015 Locust, #1040, St. Louis, MO 63101
(800-532-6459)

e-mail: nccs@cybergate.org

<http://www.children-cancer.com>

Ofrece ayuda financiera a niños que necesitan un BMT, además de ofrecer consejo de como recaudar fondos, educación, información y ayuda jurídica.

National Leukemia Association

585 Stewart Ave., Suite 536
Garden City, NY 15530
(516-222-1944)

Ofrece información a pacientes con leucemia, además de ayuda financiera para costear los gastos de fármacos, rayos-X y pruebas de laboratorio.

Air Care Alliance

(800-296-1217)

<http://www.patienttravel.org>

Información sobre vuelos gratis o con descuento, para pacientes y donantes.

National Foundation for Transplants

(Formerly the Organ Transplant Fund)

1102 Brookfield Street #202, Memphis, TN 38119
(800-489-3863, 901-684-1697)

e-mail: otfnatl@aol.com

<http://www.otf.org>

Ayuda a los pacientes que necesitan un BMT, a organizar actividades para recaudar fondos y mantiene cuentas bancarias a las cuales se pueden hacer contribuciones libres de impuestos en nombre de pacientes. Ofrece becas médicas para emergencias relacionadas con transplantes.

The HLA Registry Foundation

70 Grand Avenue, River Edge, NJ 07661
(201-487-0883)

Ofrece ayuda con recaudación de fondos y relaciones públicas a grupos y personas que organizan campañas para reclutar donantes de médula ósea.

The Jeffrey Katz Bone Marrow Fund for Children

4560 Fountain Avenue, Los Angeles, CA 90029
(213-666-6400)
e-mail: info@katzfund.org
<http://katzfund.org>

Ofrece ayuda financiera a pacientes de BMT, de cualquier parte de los Estados Unidos, que reciban transplantes en el sur de California.

The National Transplant Assistance Fund

6 Bryn Mawr Ave., PO Box 258
Bryn Mawr, PA 19010
(800-642-8399 or 610-353-9648)
e-mail: NTAF@transplantfund.org
<http://www.transplantfund.org>

Ofrece a pacientes en toda la nación asistencia para recaudar fondos y materiales para concienciar a posibles donantes.

Aplastic Anemia Foundation

PO Box 613, Annapolis, MD 21404

(800-747-2820)

e-mail: aafacenter@aol.com

<http://www.aplastic.org>

Publicaciones sobre la anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos y otros trastornos. Grupos de apoyo.

BMT Family Support Network

PO Box 845, Avon, CT 06001

(800-826-9376)

Pone en contacto a los pacientes con supervivientes que les pueden brindar apoyo emocional.

Blood & Marrow Transplant Newsletter

2900 Skokie Valley Road, Highland Park, IL 60035

(847-433-3313; 888-597-7674)

e-mail: help@bmtnews.org

<http://www.BMTNews.org>

Publicaciones, referencias de abogados para pacientes con problemas del seguro médico, pone a los pacientes en contacto con supervivientes.

Candlelighters Childhood Cancer Foundation

7910 Woodmont Ave., #460

Bethesda, MD 20814

(800-366-2223)

e-mail: info@candlelighters.org

<http://www.Candlelighters.org>

Publicaciones, inclusive un libro sobre BMT pediátrico, grupos de apoyo, programa de amigos por correspondencia para niños.

Children's Hopes and Dreams

280 Rt. 46, Dover, NJ 07801

(201-361-7366)

Programa de amigos por correspondencia para niños entre 5-17 años.

Fanconi Anemia Research Fund, Inc.

1801 Willamette St, Suite 200, Eugene, OR 97401

(800-828-4891) Family Support Line

(541-687-4658)

Information e-mail: info@fanconi.org

<http://www.fanconi.org>

Ofrece publicaciones semi-anales, reuniones anuales para las familias, grupos regionales y apoyo a través de llamadas telefónicas, e-mail y cartas.

National Association of Hospital Hospitality Houses

(800-542-9730)

Ofrece información sobre alojamiento para personas que necesitan tratamiento médico lejos de la comunidad donde viven.

National Cancer Institute Cancer Information Service

9000 Rockville Pike, Building 31, Room 10A24

Bethesda, MD 20892

(301-496-5583, 800-422-6237) Lunes a Viernes

Friday de 9am - 7pm.

Especialistas que pueden buscar en la base de datos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI por sus siglas en inglés) información sobre tratamientos con tecnología avanzada y ensayos clínicos. Ofrecen información y publicaciones.

National BMT Link 29209

Northwestern Hwy., #624, Southfield, MI 48034

(800-546-5268)

<http://www.comnet.org/nbmtlink>

Ofrecen publicaciones, ponen a los pacientes en contacto con supervivientes que pueden darles apoyo emocional.

National Marrow Donor Program

3433 Broadway St. NE, #400, Minneapolis, MN 55413

(800-627-7692) información general

(800-548-1375) información de búsqueda de donantes

(888-999-6743) oficina de recursos jurídicos

(612-627-8140) fuera del país

<http://www.marrow.org>

Directorio de centros de trasplante, recursos jurídicos, información de reclutamiento y como convertirse en donante.

RECURSOS EN INTERNET

BMT-TALK (Lista de correos Internet)

Para suscribirse, envíe un e-mail a:

listserv@listserv.acor.org. Escriba el mensaje:

Subscribe bmt-talk (su nombre) (su apellido).

Para enviar mensajes que los demás puedan leer

envíe mensajes a: bmt-talk@listserv.acor.org.

Si tiene problemas envíe un e-mail a: laurel@ai.mit.edu.

Fanconi Anemia Research Fund egroup

Lista E-mail para los pacientes con AF, sus familias, amigos y sus médicos. Para suscribirse envíe un e-mail a: info@fanconi.org.

Internet BMT Support Group

E-mail: kendrabmt@aol.com para información.

<http://users.aol.com/kendrabmt/bmtonli.htm>

Apoyo interactivo CHAT en America Online.

Outlook <http://www.outlook-life.org>

Un página web de recursos para niños supervivientes de cáncer y sus familias. Patrocinada por la University of Wisconsin.

SEGURO MÉDICO Y PROBLEMAS LEGALES**CANCER CARE**

(212-221-3300)

Ofrece asesoramiento profesional, consejos sobre derechos y seguros, programas educacionales, referencias y ayuda financiera limitada. Solamente en Nueva York, Connecticut y Nueva Jersey.

National Children's Cancer Society

(800-532-6459)

Lleva a cabo las negociaciones con las compañías de seguros y los hospitales, en nombre de los niños, y ofrece ayuda financiera para sufragar los gastos del BMT.

National Patient Advocate Foundation

739 Thimble Shoals Blvd. #704

Newport News, VA 23606

(757-873-6668)

e-mail: ndepaf@pinn.net

<http://www.medinfo.org>

Ofrece publicaciones, ayuda con problemas de seguros médicos y pone en contacto con abogados.

Patient Advocacy Coalition

3801 E. Florida Avenue, Suite 400,
Denver, CO 80210
(303-512-0544)

Ayuda a resolver problemas de reembolso de seguros, usando un acercamiento de mediación no-adversaria.



Apéndice X

Lecturas Adicionales

Johnson Liu, MD

Hematology Branch, NHLBI, Bethesda, MD

1. Fanconi G. Familiare infantile perniziosaartige Anämie (pernizioses Blutbild und Konstitution). *Jahrbuch Kinder.* 1927; 117:257-280.
2. Alter BP. Fanconi's anaemia and its variability. *Br.J.Haematol.* 1993; 85:9-14.
3. Fanconi G. Familial constitutional panmyelopathy, Fanconi's anemia (F.A.). I. Clinical aspects. *Semin.Hematol.* 1967; 4:233-240.
4. Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM. International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood* 1989; 73:391-396.
5. Auerbach AD. Fanconi anemia diagnosis and the diepoxybutane (DEB) test [editorial]. *Exp.Hematol.* 1993; 21:731-733.
6. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study [see comments]. *Blood* 1994; 84:1650-1655.
7. Alter BP. Fanconi's anemia and malignancies. *Am.J.Hematol.* 1996; 53:99-110.
8. Schroeder TM, Anschutz F, Knopp A. Spontane Chromosomenaberrationen bei familiärer Panmyelopathie. *Humangenetik.* 1964; 1:194-196.

9. Latt SA, Stetten G, Juergens LA, Buchanan GR, Gerald PS. Induction by alkylating agents of sister chromatid exchanges and chromatid breaks in Fanconi's anemia. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1975; 72:4066-4070.
10. Kaiser TN, Lojewski A, Dougherty C, Juergens L, Sahar E, Latt SA. Flow cytometric characterization of the response of Fanconi's anemia cells to mitomycin C treatment. *Cytometry* 1982; 2:291-297.
11. Claassen E, Kortbeek H, Arwert F. Effects of mitomycin C on the rate of DNA synthesis in normal and Fanconi anaemia cells. *Mutat.Res.* 1986; 165:15-19.
12. Ishida R, Buchwald M. Susceptibility of Fanconi's anemia lymphoblasts to DNA-cross-linking and alkylating agents. *Cancer Res.* 1982; 42:4000-4006.
13. Seyschab H, Friedl R, Sun Y, Schindler D, Hoehn H, Hentze S, et al. Comparative evaluation of diepoxybutane sensitivity and cell cycle blockage in the diagnosis of Fanconi anemia. *Blood* 1995; 85:2233-2237.
14. Dokal I, Chase A, Morgan NV, Coulthard S, Hall G, Mathew CG, et al. Positive diepoxybutane test in only one of two brothers found to be compound heterozygotes for Fanconi's anaemia complementation group C mutations. *Br.J.Haematol.* 1996; 93:813-816.
15. Lo Ten Foe JR, Kwee ML, Rooimans MA, Oostra AB, Veerman AJ, van Weel M, et al. Somatic mosaicism in Fanconi anemia: molecular basis and clinical significance. *Eur.J.Hum.Genet.* 1997; 5:137-148.
16. Joenje H, Arwert F, Kwee ML, Madan K, Hoehn H. Confounding factors in the diagnosis of fanconi anaemia [letter] [In Process Citation]. *Am.J.Med.Genet.* 1998; 79:403-404.

17. Alter BP, Potter NU, Li FP. Classification and aetiology of the aplastic anaemias. *Clin.Haematol.* 1978; 7:431-465.
18. Estren S, Dameshek W. Familial hypoplastic anemia of childhood. Report of eight cases in two families with beneficial effect of splenectomy in one case. *Am.J.Dis.Child* 1947; 73:671-687.
19. Li FP, Potter NU. Classical Fanconi anemia in a family with hypoplastic anemia. *J.Pediatr.* 1978; 92:943-944.
20. Liu JM, Auerbach AD, Young NS. Fanconi anemia presenting unexpectedly in an adult kindred with no dysmorphic features [letter]. *Am.J.Med.* 1991; 91:555-557.
21. Kwee ML, van der Kleij JM, van Essen AJ, Begeer JH, Joenje H, Arwert F, et al. An atypical case of Fanconi anemia in elderly sibs. *Am.J.Med.Genet.* 1997; 68:362-366.
22. Auerbach AD, Weiner MA, Warburton D, Yeboa K, Lu L, Broxmeyer HE. Acute myeloid leukemia as the first hematologic manifestation of Fanconi anemia. *Am.J.Hematol.* 1982; 12:289-300.
23. Yamashita T, Wu N, Kupfer G, Corless C, Joenje H, Grompe M, et al. Clinical variability of Fanconi anemia (type C) results from expression of an amino terminal truncated Fanconi anemia complementation group C polypeptide with partial activity. *Blood* 1996; 87:4424-4432.
24. Auerbach AD, Allen RG. Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients. A review of the literature and report of the International Fanconi Anemia Registry. *Cancer Genet.Cytogenet.* 1991; 51:1-12.

25. Alter BP, Scalise A, McCombs J, Najfeld V. Clonal chromosomal abnormalities in Fanconi's anaemia: what do they really mean? *Br.J.Haematol.* 1993; 85:627-630.
26. Todaro GJ, Green H, Swift MR. Susceptibility of human diploid fibroblast strains to transformation by SV40 virus. *Science* 1966; 153:1252-1254.
27. Schroeder TM, Tilgen D, Kruger J, Vogel F. Formal genetics of Fanconi's anemia. *Hum.Genet.* 1976; 32:257-288.
28. Duckworth-Rysiecki G, Cornish K, Clarke CA, Buchwald M. Identification of two complementation groups in Fanconi anemia. *Somat.Cell Mol.Genet.* 1985; 11:35-41.
29. Strathdee CA, Duncan AM, Buchwald M. Evidence for at least four Fanconi anaemia genes including FACC on chromosome 9. *Nat.Genet.* 1992; 1:196-198.
30. Joenje H, Lo TFJ, Oostra AB, van Berkel CG, Rooimans MA, Schroeder-Kurth T, et al. Classification of Fanconi anemia patients by complementation analysis: evidence for a fifth genetic subtype. *Blood* 1995; 86:2156-2160.
31. Joenje H, Oostra AB, Wijker M, di Summa FM, van Berkel CG, Rooimans MA, et al. Evidence for at least eight Fanconi anemia genes. *Am.J.Hum.Genet.* 1997; 61:940-944.
32. Strathdee CA, Gavish H, Shannon WR, Buchwald M. Cloning of cDNAs for Fanconi's anaemia by functional complementation [published erratum appears in *Nature* 1992 Jul 30;358(6385):434]. *Nature* 1992; 356:763-767.

33. Gibson RA, Buchwald M, Roberts RG, Mathew CG. Characterisation of the exon structure of the Fanconi anaemia group C gene by vectorette PCR. *Hum.Mol.Genet.* 1993; 2:35-38.
34. Hoshino T, Wang J, Devetten MP, Iwata N, Kajigaya S, Wise RJ, et al. Molecular chaperone GRP94 binds to the Fanconi anemia group C protein and regulates its intracellular expression. *Blood* 1998; 91:4379-4386.
35. Krasnoshtein F, Buchwald M. Developmental expression of the Fac gene correlates with congenital defects in Fanconi anemia patients. *Hum.Mol.Genet.* 1996; 5:85-93.
36. Gavish H, dos SC, Buchwald M. A Leu554-to-Pro substitution completely abolishes the functional complementing activity of the Fanconi anemia (FACC) protein. *Hum.Mol.Genet.* 1993; 2:123-126.
37. Youssoufian H, Li Y, Martin ME, Buchwald M. Induction of Fanconi anemia cellular phenotype in human 293 cells by overexpression of a mutant FAC allele [see comments]. *J.Clin.Invest.* 1996; 97:957-962.
38. Whitney MA, Saito H, Jakobs PM, Gibson RA, Moses RE, Grompe M. A common mutation in the FACC gene causes Fanconi anaemia in Ashkenazi Jews. *Nat.Genet.* 1993; 4:202-205.
39. Verlander PC, Kaporis A, Liu Q, Zhang Q, Seligsohn U, Auerbach AD. Carrier frequency of the IVS4 + 4 A->T mutation of the Fanconi anemia gene FAC in the Ashkenazi Jewish population. *Blood* 1995; 86:4034-4038.
40. Verlander PC, Lin JD, Udono MU, Zhang Q, Gibson RA, Mathew CG, et al. Mutation analysis of the Fanconi anemia gene FACC. *Am.J.Hum.Genet.* 1994; 54:595-601.

41. Gibson RA, Hajianpour A, Murer-Orlando M, Buchwald M, Mathew CG. A nonsense mutation and exon skipping in the Fanconi anaemia group C gene. *Hum.Mol.Genet.* 1993; 2:797-799.
42. Gillio AP, Verlander PC, Batish SD, Giampietro PF, Auerbach AD. Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi anemia FAC gene: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1997; 90:105-110.
43. Buchwald M. Complementation groups: one or more per gene? [news]. *Nat.Genet.* 1995; 11:228-230.
44. Joenje H. Fanconi anaemia complementation groups in Germany and The Netherlands. European Fanconi Anaemia Research group. *Hum.Genet.* 1996; 97:280-282.
45. Savoia A, Zatterale A, Del Principe D, Joenje H. Fanconi anaemia in Italy: high prevalence of complementation group A in two geographic clusters. *Hum.Genet.* 1996; 97:599-603.
46. Pronk JC, Gibson RA, Savoia A, Wijker M, Morgan NV, Melchionda S, et al. Localisation of the Fanconi anaemia complementation group A gene to chromosome 16q24.3. *Nat.Genet.* 1995; 11:338-340.
47. Lo Ten Foe JR, Rooimans MA, Bosnoyan-Collins L, Alon N, Wijker M, Parker L, et al. Expression cloning of a cDNA for the major Fanconi anaemia gene, FAA. *Nat.Genet.* 1996; 14:488
48. Anonymous. Positional cloning of the Fanconi anaemia group A gene. The Fanconi anaemia/breast cancer consortium. *Nat.Genet.* 1996; 14:324-328.
49. Levran O, Erlich T, Magdalena N, Gregory JJ, Batish SD, Verlander PC, et al. Sequence variation in the Fanconi anemia gene FAA. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1997; 94:13051-13056.

50. Whitney M, Thayer M, Reifsteck C, Olson S, Smith L, Jakobs PM, et al. Microcell mediated chromosome transfer maps the Fanconi anaemia group D gene to chromosome 3p. *Nat.Genet.* 1995; 11:341-343.
51. Saar K, Schindler D, Wegner RD, Reis A, Wienker TF, Hoehn H, et al. Localisation of a Fanconi anaemia gene to chromosome 9p. *Eur.J.Hum.Genet.* 1998; 6:501-508.
52. de Winter JP, Waisfisz Q, Rooimans MA, van Berkel CG, Bosnoyan-Collins L, Alon N, et al. The Fanconi anaemia group G gene FANCG is identical with XRCC9. *Nat.Genet.* 1998; 20:281-283.
53. Liu N, Lamerdin JE, Tucker JD, Zhou ZQ, Walter CA, Albala JS, et al. The human XRCC9 gene corrects chromosomal instability and mutagen sensitivities in CHO UV40 cells. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1997; 94:9232-9237.
54. Kubbies M, Schindler D, Hoehn H, Schinzel A, Rabinovitch PS. Endogenous blockage and delay of the chromosome cycle despite normal recruitment and growth phase explain poor proliferation and frequent edomitosis in Fanconi anemia cells. *Am.J.Hum.Genet.* 1985; 37:1022-1030.
55. Schindler D, Hoehn H. Fanconi anemia mutation causes cellular susceptibility to ambient oxygen. *Am.J.Hum.Genet.* 1988; 43:429-435.
56. Dutrillaux B, Aurias A, Dutrillaux AM, Buriot D, Prieur M. The cell cycle of lymphocytes in Fanconi anemia. *Hum.Genet.* 1982; 62:327-332.
57. Poot M, Hoehn H. DNA topoisomerases and the DNA lesion in human genetic instability syndromes. *Toxicol.Lett.* 1993; 67:297-308.

58. Balin AK, Goodman DB, Rasmussen H, Cristofalo VJ. Oxygen-sensitive stages of the cell cycle of human diploid cells. *J Cell Biol* 1978; 78:390-400.
59. Joenje H, Arwert F, Eriksson AW, de Koning H, Oostra AB. Oxygen-dependence of chromosomal aberrations in Fanconi's anaemia. *Nature* 1981; 290:142-143.
60. Korkina LG, Samochatova EV, Maschan AA, Suslova TB, Cheremisina ZP, Afanas'ev IB. Release of active oxygen radicals by leukocytes of Fanconi anemia patients. *J.Leukoc.Biol.* 1992; 52:357-362.
61. Gille JJ, Wortelboer HM, Joenje H. Antioxidant status of Fanconi anemia fibroblasts. *Hum.Genet.* 1987; 77:28-31.
62. Joenje H, Frants RR, Arwert F, de Bruin GJ, Kostense PJ, van de Kamp JJ, et al. Erythrocyte superoxide dismutase deficiency in Fanconi's anaemia established by two independent methods of assay. *Scand.J.Clin.Lab.Invest.* 1979; 39:759-764.
63. Clarke AA, Marsh JC, Gordon-Smith EC, Rutherford TR. Molecular genetics and Fanconi anaemia: new insights into old problems. *Br.J.Haematol.* 1998; 103:287-296.
64. Nagasawa H, Little JB. Suppression of cytotoxic effect of mitomycin-C by superoxide dismutase in Fanconi's anemia and dyskeratosis congenita fibroblasts. *Carcinogenesis* 1983; 4:795-799.
65. Izakovic V, Strbakova E, Kaiserova E, Krizan P. Bovine superoxide dismutase in Fanconi anaemia. Therapeutic trial in two patients. *Hum.Genet.* 1985; 70:181-182.
66. Liu JM, Auerbach AD, Anderson SM, Green SW, Young NS. A trial of recombinant human superoxide dismutase in patients with Fanconi anaemia. *Br.J.Haematol.* 1993; 85:406-408.

67. Saito H, Hammond AT, Moses RE. Hypersensitivity to oxygen is a uniform and secondary defect in Fanconi anemia cells. *Mutat.Res.* 1993; 294:255-262.
68. Pritsos CA, Sartorelli AC. Generation of reactive oxygen radicals through bioactivation of mitomycin antibiotics. *Cancer Res.* 1986; 46:3528-3532.
69. Krishna MC, DeGraff W, Tamura S, Gonzalez FJ, Samuni A, Russo A, et al. Mechanisms of hypoxic and aerobic cytotoxicity of mitomycin C in Chinese hamster V79 cells. *Cancer Res.* 1991; 51:6622-6628.
70. Joenje H, Oostra AB. Effect of oxygen tension on chromosomal aberrations in Fanconi anaemia. *Hum.Genet.* 1983; 65:99-101.
71. Duckworth-Rysiecki G, Taylor AM. Effects of ionizing radiation on cells from Fanconi's anemia patients. *Cancer Res.* 1985; 45:416-420.
72. Bigelow SB, Rary JM, Bender MA. G2 chromosomal radiosensitivity in Fanconi's anemia. *Mutat.Res.* 1979; 63:189-199.
73. Parshad R, Sanford KK, Jones GM. Chromatid damage after G2 phase x-irradiation of cells from cancer-prone individuals implicates deficiency in DNA repair. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1983; 80:5612-5616.
74. Rosselli F, Sanceau J, Gluckman E, Wietzerbin J, Moustacchi E. Abnormal lymphokine production: a novel feature of the genetic disease Fanconi anemia. II. In vitro and in vivo spontaneous overproduction of tumor necrosis factor alpha. *Blood* 1994; 83:1216-1225.
75. Schultz JC, Shahidi NT. Tumor necrosis factor-alpha overproduction in Fanconi's anemia. *Am.J.Hematol.* 1993; 42:196-201.

76. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N.Engl.J.Med.* 1996; 334:1717-1725.
77. Holbrook NJ, Fornace AJ Jr. Response to adversity: molecular control of gene activation following genotoxic stress. *New Biol.* 1991; 3:825-833.
78. Sinclair WK. Cyclic x-ray responses in mammalian cells in vitro. *Radiat.Res.* 1968; 33:620-643.
79. Darzynkiewicz Z, Williamson B, Carswell EA, Old LJ. Cell cycle-specific effects of tumor necrosis factor. *Cancer Res.* 1984; 44:83-90.
80. Seyschab H, Sun Y, Friedl R, Schindler D, Hoehn H. G2 phase cell cycle disturbance as a manifestation of genetic cell damage. *Hum.Genet.* 1993; 92:61-68.
81. Tobey RA. Different drugs arrest cells at a number of distinct stages in G2. *Nature* 1975; 254:245-247.
82. Weinert TA, Hartwell LH. The RAD9 gene controls the cell cycle response to DNA damage in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* 1988; 241:317-322.
83. Weinert TA, Kiser GL, Hartwell LH. Mitotic checkpoint genes in budding yeast and the dependence of mitosis on DNA replication and repair. *Genes Dev.* 1994; 8:652-665.
84. Buchwald M, Moustacchi E. Is Fanconi anemia caused by a defect in the processing of DNA damage? [In Process Citation]. *Mutat.Res.* 1998; 408:75-90.
85. Barnes DE, Lindahl T, Sedgwick B. DNA repair. *Curr.Opin.Cell Biol.* 1993; 5:424-433.

86. Hartwell L. Defects in a cell cycle checkpoint may be responsible for the genomic instability of cancer cells. *Cell* 1992; 71:543-546.
87. Bohr VA, Evans MK, Fornace AJJ. DNA repair and its pathogenetic implications. *Lab.Invest.* 1989; 61:143-161.
88. Laval J, Jurado J, Sapparbaev M, Sidorkina O. Antimutagenic role of base-excision repair enzymes upon free radical-induced DNA damage. *Mutat.Res.* 1998; 402:93-102.
89. Kasai H. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutat.Res.* 1997; 387:147-163.
90. Takeuchi T, Morimoto K. Increased formation of 8-hydroxydeoxyguanosine, an oxidative DNA damage, in lymphoblasts from Fanconi's anemia patients due to possible catalase deficiency. *Carcinogenesis* 1993; 14:1115-1120.
91. Wang D, Kreuzer DA, Essigmann JM. Mutagenicity and repair of oxidative DNA damage: insights from studies using defined lesions. *Mutat.Res.* 1998; 400:99-115.
92. Moller P, Wallin H. Adduct formation, mutagenesis and nucleotide excision repair of DNA damage produced by reactive oxygen species and lipid peroxidation product. *Mutat.Res.* 1998; 410:271-290.
93. Sasaki MS, Tonomura A. A high susceptibility of Fanconi's anemia to chromosome breakage by DNA cross-linking agents. *Cancer Res.* 1973; 33:1829-1836.
94. Sasaki MS. Is Fanconi's anaemia defective in a process essential to the repair of DNA cross links? *Nature* 1975; 257:501-503.

95. Fujiwara Y, Tatsumi M. Cross-link repair in human cells and its possible defect in Fanconi's anemia cells. *J.Mol.Biol.* 1977; 113:635-649.
96. Buratowski S. DNA repair and transcription: the helicase connection [comment] [see comments]. *Science* 1993; 260:37-38.
97. Drapkin R, Sancar A, Reinberg D. Where transcription meets repair. *Cell* 1994; 77:9-12.
98. Cleaver JE. It was a very good year for DNA repair. *Cell* 1994; 76:1-4.
99. Fornace AJJ, Little JB, Weichselbaum RR. DNA repair in a Fanconi's anemia fibroblast cell strain. *Biochim.Biophys.Acta* 1979; 561:99-109.
100. Sognier MA, Hittelman WN. Loss of repairability of DNA interstrand crosslinks in Fanconi's anemia cells with culture age. *Mutat.Res.* 1983; 108:383-393.
101. Poll EH, Arwert F, Kortbeek HT, Eriksson AW. Fanconi anaemia cells are not uniformly deficient in unhooking of DNA interstrand crosslinks, induced by mitomycin C or 8-methoxypsoralen plus UVA. *Hum.Genet.* 1984; 68:228-234.
102. Papadopoulo D, Averbek D, Moustacchi E. The fate of 8-methoxypsoralen-photoinduced DNA interstrand crosslinks in Fanconi's anemia cells of defined genetic complementation groups. *Mutat.Res.* 1987; 184:271-280.
103. Matsumoto A, Vos JM, Hanawalt PC. Repair analysis of mitomycin C-induced DNA crosslinking in ribosomal RNA genes in lymphoblastoid cells from Fanconi's anemia patients. *Mutat.Res.* 1989; 217:185-192.

104. Zhen W, Evans MK, Haggerty CM, Bohr VA. Deficient gene specific repair of cisplatin-induced lesions in Xeroderma pigmentosum and Fanconi's anemia cell lines. *Carcinogenesis* 1993; 14:919-924.
105. Rey JP, Scott R, Muller H. Induction and removal of interstrand crosslinks in the ribosomal RNA genes of lymphoblastoid cell lines from patients with Fanconi anemia. *Mutat.Res.* 1993; 289:171-180.
106. Lambert MW, Tsongalis GJ, Lambert WC, Hang B, Parrish DD. Defective DNA endonuclease activities in Fanconi's anemia cells, complementation groups A and B. *Mutat.Res.* 1992; 273:57-71.
107. Hang B, Yeung AT, Lambert MW. A damage-recognition protein which binds to DNA containing interstrand cross-links is absent or defective in Fanconi anemia, complementation group A, cells. *Nucleic.Acids.Res.* 1993; 21:4187-4192.
108. Lambert MW, Tsongalis GJ, Lambert WC, Parrish DD. Correction of the DNA repair defect in Fanconi anemia complementation groups A and D cells. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 1997; 230:587-591.
109. Defais M, Lesca C, Monsarrat B, Hanawalt P. Translesion synthesis is the main component of SOS repair in bacteriophage lambda DNA. *J.Bacteriol.* 1989; 171:4938-4944.
110. Loeb LA. Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. *Cancer Res.* 1991; 51:3075-3079.
111. Parsons R, Li GM, Longley MJ, Fang WH, Papadopoulos N, Jen J, et al. Hypermutability and mismatch repair deficiency in RER+ tumor cells. *Cell* 1993; 75:1227-1236.

112. Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R, et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 1993; 75:1215-1225.
113. Maher VM, Ouellette LM, Curren RD, McCormick JJ. Frequency of ultraviolet light-induced mutations is higher in xeroderma pigmentosum variant cells than in normal human cells. *Nature* 1976; 261:593-595.
114. Papadopoulo D, Porfirio B, Moustacchi E. Mutagenic response of Fanconi's anemia cells from a defined complementation group after treatment with photoactivated bifunctional psoralens. *Cancer Res.* 1990; 50:3289-3294.
115. Papadopoulo D, Guillouf C, Mohrenweiser H, Moustacchi E. Hypomutability in Fanconi anemia cells is associated with increased deletion frequency at the HPRT locus. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1990; 87:8383-8387.
116. Sala-Trepat M, Boyse J, Richard P, Papadopoulo D, Moustacchi E. Frequencies of HPRT- lymphocytes and glycophorin A variants erythrocytes in Fanconi anemia patients, their parents and control donors. *Mutat.Res.* 1993; 289:115-126.
117. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 1998; 396:643-649.
118. Sager R. Tumor suppressor genes: the puzzle and the promise. *Science* 1989; 246:1406-1412.
119. Yamashita T, Barber DL, Zhu Y, Wu N, D'Andrea AD. The Fanconi anemia polypeptide FACC is localized to the cytoplasm. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1994; 91:6712-6716.
120. Youssoufian H. Localization of Fanconi anemia C protein to the cytoplasm of mammalian cells. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1994; 91:7975-7979.

121. Kupfer GM, Naf D, Suliman A, Pulsipher M, D'Andrea AD. The Fanconi anaemia proteins, FAA and FAC, interact to form a nuclear complex. *Nat.Genet.* 1997; 17:487-490.
122. Naf D, Kupfer GM, Suliman A, Lambert K, D'Andrea AD. Functional activity of the fanconi anemia protein FAA requires FAC binding and nuclear localization [In Process Citation]. *Mol.Cell Biol.* 1998; 18:5952-5960.
123. Yamashita T, Kupfer GM, Naf D, Suliman A, Joenje H, Asano S, et al. The fanconi anemia pathway requires FAA phosphorylation and FAA/FAC nuclear accumulation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1998; 95:13085-13090.
124. Kruyt FA, Youssoufian H. The fanconi anemia proteins FAA and FAC function in different cellular compartments to protect against cross-linking agent cytotoxicity [In Process Citation]. *Blood* 1998; 92:2229-2236.
125. Youssoufian H. Cytoplasmic localization of FAC is essential for the correction of a prerepair defect in Fanconi anemia group C cells. *J.Clin.Invest.* 1996; 97:2003-2010.
126. Clarke AA, Philpott NJ, Gordon-Smith EC, Rutherford TR. The sensitivity of Fanconi anaemia group C cells to apoptosis induced by mitomycin C is due to oxygen radical generation, not DNA crosslinking. *Br.J.Haematol.* 1997; 96:240-247.
127. Kruyt FA, Hoshino T, Liu JM, Joseph P, Jaiswal AK, Youssoufian H. Abnormal microsomal detoxification implicated in Fanconi anemia group C by interaction of the FAC protein with NADPH cytochrome P450 reductase. *Blood* 1998; 92:3050-3056.
128. Kruyt FA, Dijkmans LM, van den Berg TK, Joenje H. Fanconi anemia genes act to suppress a crosslinker-inducible p53-independent apoptosis pathway in lymphoblastoid cell lines. *Blood* 1996; 87:938-948.

129. Cumming RC, Liu JM, Youssoufian H, Buchwald M. Suppression of apoptosis in hematopoietic factor-dependent progenitor cell lines by expression of the FAC gene. *Blood* 1996; 88:4558-4567.
130. Ridet A, Guillouf C, Duchaud E, Cundari E, Fiore M, Moustacchi E, et al. Deregulated apoptosis is a hallmark of the Fanconi anemia syndrome. *Cancer Res.* 1997; 57:1722-1730.
131. Guillouf C, Wang TS, Liu J, Walsh CE, Poirier GG, Moustacchi E, et al. Fanconi Anemia C Protein Acts at a Switch between Apoptosis and Necrosis in Mitomycin C-Induced Cell Death. *Exp. Cell Res.* 1999; 246:384-394.
132. Chen M, Tomkins DJ, Auerbach W, McKerlie C, Youssoufian H, Liu L, et al. Inactivation of Fac in mice produces inducible chromosomal instability and reduced fertility reminiscent of Fanconi anaemia. *Nat. Genet.* 1996; 12:448-451.
133. Otsuki T, Wang J, Demuth I, Digweed M, Liu JM. Assessment of mitomycin C sensitivity in Fanconi anemia complementation group C gene (Fac) knock-out mouse cells. *Int. J. Hematol.* 1998; 67:243-248.
134. Alter BP, Frissora CL, Halperin DS, Freedman MH, Chitkara U, Alvarez E, et al. Fanconi's anaemia and pregnancy. *Br. J. Haematol.* 1991; 77:410-418.
135. Whitney MA, Royle G, Low MJ, Kelly MA, Axthelm MK, Reifsteck C, et al. Germ cell defects and hematopoietic hypersensitivity to gamma-interferon in mice with a targeted disruption of the Fanconi anemia C gene. *Blood* 1996; 88:49-58.
136. Rathbun RK, Faulkner GR, Ostroski MH, Christianson TA, Hughes G, Jones G, et al. Inactivation of

the Fanconi anemia group C gene augments interferon-gamma-induced apoptotic responses in hematopoietic cells. *Blood* 1997; 90:974-985.

137. Selleri C, Maciejewski JP, Sato T, Young NS. Interferon-gamma constitutively expressed in the stromal microenvironment of human marrow cultures mediates potent hematopoietic inhibition. *Blood* 1996; 87:4149-4157.

138. Selleri C, Sato T, Anderson S, Young NS, Maciejewski JP. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha suppress both early and late stages of hematopoiesis and induce programmed cell death. *J. Cell Physiol.* 1995; 165:538-546.

139. Maciejewski J, Selleri C, Anderson S, Young NS. Fas antigen expression on CD34+ human marrow cells is induced by interferon gamma and tumor necrosis factor alpha and potentiates cytokine-mediated hematopoietic suppression in vitro. *Blood* 1995; 85:3183-3190.

140. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell* 1997; 88:355-365.

141. Enari M, Hug H, Nagata S. Involvement of an ICE-like protease in Fas-mediated apoptosis. *Nature* 1995; 375:78-81.

142. Vaux DL, Strasser A. The molecular biology of apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 1996; 93:2239-2244.

143. Wang J, Otsuki T, Youssoufian H, Lo Ten Foe JL, Kim S, Devetten M, et al. Overexpression of the fanconi anemia group C gene (FAC) protects hematopoietic progenitors from death induced by Fas-mediated apoptosis. *Cancer Res.* 1998; 58:3538-3541.

144. Haneline LS, Broxmeyer HE, Cooper S, Hangoc G, Carreau M, Buchwald M, et al. Multiple inhibitory

cytokines induce deregulated progenitor growth and apoptosis in hematopoietic cells from Fac^{-/-} mice. *Blood* 1998; 91:4092-4098.

145. Otsuki T, Nagakura S, Wang J, Bloom M, Grompe M, Liu JM. Tumor necrosis factor-alpha and CD95 ligation suppress erythropoiesis in Fanconi anemia C gene knock-out mice. *J.Cell Physiol.* 1999; 179:79-86.

146. Liu JM, Poiley J, Devetten M, Kajigaya S, Walsh CE. The Fanconi anemia complementation group C gene (FAC) suppresses transformation of mutant fibroblasts by the SV40 virus. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 1996; 223:685-690.

147. Daneshbod-Skibba G, Martin J, Shahidi NT. Myeloid and erythroid colony growth in non-anaemic patients with Fanconi's anaemia. *Br.J.Haematol.* 1980; 44:33-38.

148. Alter BP, Knobloch ME, Weinberg RS. Erythropoiesis in Fanconi's anemia. *Blood* 1991; 78:602-608.

149. Stark R, Thierry D, Richard P, Gluckman E. Long-term bone marrow culture in Fanconi's anaemia. *Br.J.Haematol.* 1993; 83:554-559.

150. Bagby GCJ, Segal GM, Auerbach AD, Onega T, Keeble W, Heinrich MC. Constitutive and induced expression of hematopoietic growth factor genes by fibroblasts from children with Fanconi anemia. *Exp.Hematol.* 1993; 21:1419-1426.

151. Eaves CJ, Sutherland HJ, Cashman JD, Otsuka T, Lansdorp PM, Humphries RK, et al. Regulation of primitive human hematopoietic cells in long-term marrow culture. *Semin.Hematol.* 1991; 28:126-131.

152. Sutherland HJ, Eaves CJ, Eaves AC, Dragowska W, Lansdorp PM. Characterization and partial purification of

human marrow cells capable of initiating long-term hematopoiesis in vitro. *Blood* 1989; 74:1563-1570.

153. Butturini A, Gale RP. Long-term bone marrow culture in persons with Fanconi anemia and bone marrow failure. *Blood* 1994; 83:336-339.

154. Carreau M, Gan OI, Liu L, Doedens M, McKerlie C, Dick JE, et al. Bone marrow failure in the Fanconi anemia group C mouse model after DNA damage. *Blood* 1998; 91:2737-2744.

155. Gluckman E, Devergie A, Schaison G, Bussel A, Berger R, Sohler J, et al. Bone marrow transplantation in Fanconi anaemia. *Br.J.Haematol.* 1980; 45:557-564.

156. Gluckman E, Devergie A, Dutreix J. Radiosensitivity in Fanconi anaemia: application to the conditioning regimen for bone marrow transplantation. *Br.J.Haematol.* 1983; 54:431-440.

157. Gluckman E. Radiosensitivity in Fanconi anemia: application to the conditioning for bone marrow transplantation. *Radiother.Oncol.* 1990; 18 Suppl 1:88-93:88-93.

158. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, Sobocinski KA, Ash RC, Bortin MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 1995; 86:2856-2862.

159. Socié G, Henry-Amar M, Cosset JM, Devergie A, Girinsky T, Gluckman E. Increased incidence of solid malignant tumors after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia [see comments]. *Blood* 1991; 78:277-279.

160. Deeg HJ, Socié G, Schoch G, Henry-Amar M, Witherspoon RP, Devergie A, et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700

patients. *Blood* 1996; 87:386-392.

161. Socié G, Devergie A, Girinski T, Piel G, Ribaud P, Esperou H, et al. Transplantation for Fanconi's anaemia: long-term follow-up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low-dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. *Br.J.Haematol.* 1998; 103:249-255.

162. Flowers ME, Zanis J, Pasquini R, Deeg HJ, Ribeiro R, Longton G, et al. Marrow transplantation for Fanconi anaemia: conditioning with reduced doses of cyclophosphamide without radiation [see comments]. *Br.J.Haematol.* 1996; 92:699-706.

163. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N.Engl.J.Med.* 1989; 321:1174-1178.

164. Kohli-Kumar M, Shahidi NT, Broxmeyer HE, Masterson M, DeLaat C, Sambrano J, et al. Haemopoietic stem/progenitor cell transplant in Fanconi anaemia using HLA-matched sibling umbilical cord blood cells. *Br.J.Haematol.* 1993; 85:419-422.

165. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, Smith C, Olson JF, Halperin EC, et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 1996; 335:157-166.

166. Davies SM, Khan S, Wagner JE, Arthur DC, Auerbach AD, Ramsay NK, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 17:43-47.

167. Shahidi NT, Diamond LK. Testosterone-induced remission in aplastic anemia. *Am.J.Dis.Child* 1959; 98:293-302.
168. Sanchez-Medal L. The hemopoietic action of androstanes. *Prog.Hematol.* 1971; 7:111-36:111-136.
169. Shahidi NT, Crigler JFJ. Evaluation of growth and of endocrine systems in testosterone-corticosteroid-treated patients with aplastic anemia. *J.Pediatr.* 1967; 70:233-242.
170. Lyman SD, Seaberg M, Hanna R, Zappone J, Brasel K, Abkowitz JL, et al. Plasma/serum levels of flt3 ligand are low in normal individuals and highly elevated in patients with Fanconi anemia and acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; 86:4091-4096.
171. Guinan EC, Lopez KD, Huhn RD, Felser JM, Nathan DG. Evaluation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of pancytopenia in children with fanconi anemia. *J.Pediatr.* 1994; 124:144-150.
172. Rackoff WR, Orazi A, Robinson CA, Cooper RJ, Alter BP, Freedman MH, et al. Prolonged administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) to patients with Fanconi anemia: a pilot study. *Blood* 1996; 88:1588-1593.
173. Walsh CE, Grompe M, Vanin E, Buchwald M, Young NS, Nienhuis AW, et al. A functionally active retrovirus vector for gene therapy in Fanconi anemia group C. *Blood* 1994; 84:453-459.
174. Walsh CE, Nienhuis AW, Samulski RJ, Brown MG, Miller JL, Young NS, et al. Phenotypic correction of Fanconi anemia in human hematopoietic cells with a recombinant adeno-associated virus vector [see comments]. *J.Clin.Invest.* 1994; 94:1440-1448.

175. Walsh CE, Mann MM, Emmons RV, Wang S, Liu JM. Transduction of CD34-enriched human peripheral and umbilical cord blood progenitors using a retroviral vector with the Fanconi anemia group C gene. *J. Investig. Med.* 1995; 43:379-385.
176. Fu KL, Lo Ten Foe JR, Joenje H, Rao KW, Liu JM, Walsh CE. Functional correction of Fanconi anemia group A hematopoietic cells by retroviral gene transfer. *Blood* 1997; 90:3296-3303.
177. Brenner MK, Rill DR, Moen RC, Krance RA, Mirro JJ, Anderson WF, et al. Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation. *Lancet* 1993; 341:85-86.
178. Brenner MK, Rill DR, Holladay MS, Heslop HE, Moen RC, Buschle M, et al. Gene marking to determine whether autologous marrow infusion restores long-term haemopoiesis in cancer patients. *Lancet* 1993; 342:1134-1137.
179. Dunbar CE, Cottler-Fox M, O'Shaughnessy JA, Doren S, Carter C, Berenson R, et al. Retrovirally marked CD34-enriched peripheral blood and bone marrow cells contribute to long-term engraftment after autologous transplantation. *Blood* 1995; 85:3048-3057.
180. Abkowitz JL, Catlin SN, Guttorp P. Strategies for hematopoietic stem cell gene therapy: insights from computer simulation studies. *Blood* 1997; 89:3192-3198.
181. Liu JM, Kim S, Walsh CE. Retroviral-mediated transduction of the fanconi anemia C complementing (FACC) gene in two murine transplantation models. *Blood Cells Mol. Dis.* 1995; 21:56-63.
182. Lemoli RM, Tafuri A, Fortuna A, Petrucci MT, Ricciardi MR, Catani L, et al. Cycling status of CD34+ cells mobilized

into peripheral blood of healthy donors by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1997; 89:1189-1196.

183. Kiem HP, Andrews RG, Morris J, Peterson L, Heyward S, Allen JM, et al. Improved gene transfer into baboon marrow repopulating cells using recombinant human fibronectin fragment CH-296 in combination with interleukin-6, stem cell factor, FLT-3 ligand, and megakaryocyte growth and development factor. *Blood* 1998; 92:1878-1886.

184. Miyoshi H, Smith KA, Mosier DE, Verma IM, Torbett BE. Transduction of human CD34+ cells that mediate long-term engraftment of NOD/SCID mice by HIV vectors. *Science* 1999; 283:682-686.

185. Emerson SG. Ex vivo expansion of hematopoietic precursors, progenitors, and stem cells: the next generation of cellular therapeutics. *Blood* 1996; 87:3082-3088.

186. Hows JM, Chapple M, Marsh JC, Durrant S, Yin JL, Swirsky D, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi's anaemia: the Hammersmith experience 1977-89. *Bone Marrow Transplant*. 1989; 4:629-634.

187. Kohli-Kumar M, Morris C, DeLaat C, Sambrano J, Masterson M, Mueller R, et al. Bone marrow transplantation in Fanconi anemia using matched sibling donors. *Blood* 1994; 84:2050-2054.

Apéndice Y

Glosario

ADN: Abreviación del ácido desoxirribonucleico. El ADN es el componente de los cromosomas portador del código genético (véase Apéndice I).

amniocentesis: Examen prenatal que se realiza entre las semanas 15 y 17 de embarazo. Se introduce una aguja en el útero por el abdomen, o por el cérvix, y se extrae líquido amniótico. Las células se analizan para detectar anomalías cromosómicas. Estas células fetales también se pueden analizar para determinar compatibilidad de HLA.

andrógenos: Hormonas masculinas artificiales que pueden estimular la producción de uno o más tipos de glóbulos sanguíneos en los pacientes con AF por periodos de tiempo prolongados.

anemia: Disminución de la capacidad de la sangre para transportar oxígeno; se manifiesta por recuentos bajos de glóbulos rojos, niveles bajos de hemoglobina y hematocritos bajos.

anemia aplásica: Fallo en la producción de las células de la médula ósea y de la sangre periférica. La biopsia de la médula ósea revela un espacio de médula "vacío" que carece de células de médula normales.

anticuerpo: Una molécula compleja producida por ciertos glóbulos sanguíneos (véase "linfocitos") en reacción al estímulo de un antígeno (véase abajo). Los anticuerpos se ligan a los antígenos, causando que las células que portan los antígenos se agrupen o aglutinen. Estos grupos de células son destruidos posteriormente por otras células sanguíneas.

antígenos: Proteínas en la superficie de todas las células, bacterias y virus. Nuestros cuerpos están acostumbrados a sus propios antígenos y normalmente no los atacan. Pero el cuerpo considera que los antígenos ajenos (como las bacterias, virus o el polen) son dañinos y los ataca. Los especialistas en transplantes de médula ósea buscan antígenos HLA "compatibles" en los glóbulos blancos. Estos antígenos pueden ayudar a pronosticar el posible éxito del transplante de médula.

aplasia: Falta de desarrollo de un órgano o tejido, o de productos celulares de un órgano o tejido. En el caso de la AF, este término se refiere a la insuficiente producción de células sanguíneas en la médula ósea. También se refiere a la falta del pulgar y del radio en algunos pacientes con AF.

aspiración de médula ósea: Prueba en que se saca una muestra de las células de la médula ósea con una aguja fina, y se examina bajo un microscopio. Los aspirados sirven para examinar más concretamente los tipos de células en la médula ósea y los patrones cromosómicos.

autosoma: Cualquiera de los cromosomas que no deciden el sexo; en los seres humanos existen 22 pares de autosomas.

autosómico (adj.)

basófilo: Tipo de glóbulo blanco; tipo de granulocito (véase abajo); relacionado con reacciones alérgicas.

biopsia de médula ósea: Procedimiento en que una aguja especial se introduce en el hueso para extraer una pequeña muestra (plug) de hueso con médula. Esta prueba es muy útil para calcular el número de células que hay en la médula ósea.



blasto: Una célula inmadura. Demasiados blastos en la médula ósea o en la sangre pueden ser indicativos del comienzo de la leucemia.

célula madre: La célula que da origen a los megacariocitos (células gigantes que dan lugar a las plaquetas maduras), glóbulos rojos y glóbulos blancos que desarrollan en la médula ósea.

células B: Linfocitos responsables de la inmunidad humoral (basada en fluidos) y de la producción de anticuerpos.

células T: Los linfocitos responsables de la inmunidad mediada por células; son críticos para la resistencia inmunológica a los virus, hongos, parásitos y ciertas bacterias; son células importantes en reacciones a los trasplantes (enfermedad de injerto contra huésped EICH).

citoquinas (véase factores estimulantes de colonias).

cromosomas: Son estructuras en el núcleo de la célula que contienen los genes responsables de la herencia. Las células normales del ser humano contienen 23 pares de cromosomas. Un cromosoma de cada par se hereda del padre y otro de la madre (véase Apéndice X).

cultivo: Es una muestra de sangre, orina, esputo o heces que se obtiene y luego se cultiva en el laboratorio. Este cultivo se examina posteriormente para determinar si hay infección y el antibiótico que debe utilizarse.

cultivo mixto de linfocitos (MLC por sus siglas en inglés): Una prueba especial de tipificación de tejido que determina si los linfocitos de un individuo son HLA compatibles con los linfocitos de otro; se usa para identificar donantes de médula ósea compatibles. Recientemente se ha substituido la prueba MLC por métodos más precisos de tipaje de ADN.

diepoxibutano (DEB): Agente químico que causa daño al ADN en los cultivos de células y se usa para pruebas diagnósticas de la AF pre o postparto.

diferencial: Porcentaje de los diferentes tipos de glóbulos blancos en la sangre.

enfermedad de injerto contra huésped (EICH): Es una complicación que ocurre en los trasplantes de médula ósea cuando las células T del donante atacan las células del paciente. Es más probable que ocurra la EICH cuando el HLA no es compatible. La EICH se clasifica en etapas desde Grado I (menor) a Grado IV (extremadamente grave).

eosinófilo: Un tipo de glóbulo blanco, un tipo de granulocito (véase abajo).

eritrocito: Glóbulo rojo; los glóbulos rojos atraviesan varias etapas, comienzan como eritroblastos, cambian a reticulocitos y finalmente se convierten en eritrocitos.

eritroblasto: Glóbulo rojo inmaduro.

eritropoyetina (EPO): Factor estimulante de formación de colonias que influye en la producción de glóbulos rojos.

estroma: El tejido que da apoyo a la médula ósea. Este tejido provee el ambiente de crecimiento para los glóbulos rojos.

estromal, adj.

estudio inicial: Prueba para medir el nivel de funcionamiento normal de un órgano. Se utiliza para determinar si ha habido cambios en la función de un órgano después del tratamiento.

factores estimuladores de formación de colonias (factores de crecimiento hematopoyético, citoquinas): Substancias producidas de forma natural por el cuerpo humano (también pueden ser sintéticas) que estimulan la producción de ciertos tipos de células sanguíneas. Algunos ejemplos son G-CSF, GM-CSF, algunas "interleuquinas", factores de células madre, eritropoyetina, etc.

factores de crecimiento hematopoyético: (véase factores estimuladores de formación de colonias).

fagocitosis: Comer células. Cuando ciertos glóbulos blancos envuelven y destruyen microorganismos o células dañinas, incluyendo los neutrófilos (véase RAN).

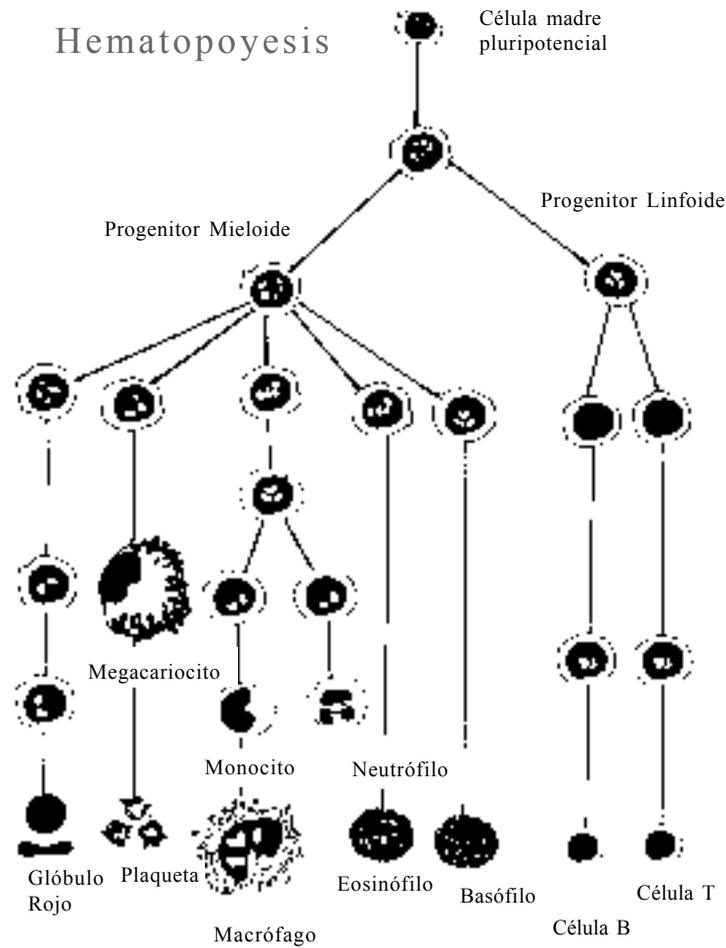
febril: Que tiene fiebre.

gen: Unidad hereditaria. Cada gen es portador del código para una proteína específica. Cada célula en el ser humano cuenta con alrededor de 100.000 genes, pero la mayoría de éstos no están activos en un tipo de célula determinado (véase Apéndice X).

glóbulos blancos: Células sanguíneas que combaten las infecciones.

glóbulos rojos (eritrocitos): Células que llevan el oxígeno en la sangre y que contienen el pigmento hemoglobina. Se producen en la médula ósea.

granulocito: Un tipo de glóbulo blanco; incluye el basófilo, eosinófilo y neutrófilo (poli) que es la célula que



combate las infecciones.

grupos de complementación: Cuando una célula mutada (o defectuosa) es capaz de restaurar (o complementar) la función normal de otra célula deficiente, se dice que las mutaciones en estas células están en diferentes grupos de complementación. Esto significa que las mutaciones

ocurren en genes distintos. Si una célula mutada o defectuosa no es capaz de restaurar la función normal de otra célula, se dice que las mutaciones ocurren en el mismo grupo de complementación (en otras palabras, en el mismo gen).

hematocrito: Proporción de glóbulos rojos con respecto al plasma sanguíneo; la parte del volumen total de la sangre que se compone de glóbulos rojos.

hematopoyesis: La formación y desarrollo de células sanguíneas. Véase el gráfico.

hemoglobina: El pigmento que lleva el oxígeno en los glóbulos rojos; se combina con el oxígeno de los pulmones y lo lleva a las células del cuerpo.

hemorragia: Flujo de sangre en exceso.

inmunosupresión: Merma de la habilidad normal del cuerpo para combatir la invasión de materiales extraños. En el trasplante, el paciente debe estar inmunosuprimido para evitar el rechazo del injerto.

intravenoso (IV): Inyectado directamente en la vena.

leucemia mielógena aguda (LMA): Enfermedad maligna de las células precursoras de la sangre en la médula ósea, que se desarrolla con frecuencia en los pacientes con AF. Esta enfermedad se caracteriza por anemia, recuentos bajos de plaquetas y recuentos variables de los glóbulos blancos. Son síntomas comunes, debilidad, fatiga, moretones y petequias, además de frecuentes infecciones. Se diagnostica tomando una muestra de la médula ósea para hacer un análisis microscópico. Las células que predominan en la médula ósea de los pacientes con LMA se conocen como "blastos."

leucocitos: Glóbulos blancos.

leucopenia: Recuento bajo de glóbulos blancos.

linfocito: Un tipo de glóbulo blanco que combate las infecciones produciendo anticuerpos y otras sustancias protectoras; se dividen en dos tipos: las células B, que reconocen antígenos específicos y producen anticuerpos para combatirlos, y las células T, que son agentes esenciales del sistema inmunológico. Los linfocitos se producen en el sistema linfático, no en la médula ósea.

macrocito: Un eritrocito más grande de lo normal.
macrocítico, adj.

macrófago: Un tipo de glóbulo blanco que ayuda a combatir las bacterias e infecciones en el cuerpo envolviendo y destruyendo los organismos invasores.

médula ósea: Tejido blando dentro de los huesos donde se elaboran las células sanguíneas.

megacariocito: Una célula grande de la médula ósea de la cual se desprenden partes para formar las plaquetas.

mitomicina C (MMC): Un compuesto químico, que en una dosis suficiente, provoca la destrucción y reorganización de los cromosomas en las células. Debido a que las células de anemia de Fanconi son excepcionalmente sensibles al MMC, éste se usa para diagnosticar esta afección.

mielodisplasia: Producción, madurez y apariencia anormal de las células sanguíneas, que a veces conducen a la deficiencia de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas; a veces conduce al fallo de la médula ósea o a la leucemia. La condición también se conoce como síndrome mielodisplásico (MDS por sus siglas en inglés).

muestra de vellosidades coriales (MVC, CVS por sus siglas en inglés): Estudio diagnóstico prenatal. Entre las

10 y 12 semanas de embarazo, se introduce un instrumento en el útero a través del abdomen o la vagina. Se sacan muestras de vellosidades coriales (las que pasan a convertirse en parte de la placenta) y se analizan para detectar anomalías cromosómicas en sus comienzos. Estas células también se pueden analizar para compatibilidad de HLA.

neutropenia: Recuento bajo de neutrófilos ("poli").

neutrófilo: Tipo de glóbulo blanco, también se conoce como "poli"; granulocito; la defensa primaria del cuerpo contra bacterias perjudiciales.

pancitopenia: Número excepcionalmente bajo de glóbulos rojos, blancos y plaquetas.

petequia: Pequeños puntos rojos en la piel debidos a hemorragias bajo la piel causadas por recuentos bajos de plaquetas.

plasma: Líquido sin color que contiene agua y otros componentes, en el que están suspendidos los glóbulos rojos, blancos y las plaquetas.

plaquetas: Fragmentos de células sanguíneas que contienen factores coagulantes para evitar hemorragias y moretones.

recesivo: Se dice que una mutación es recesiva si el individuo tiene que heredar dos copias del gen mutado, una de cada padre, para heredar el rasgo mutado. Los individuos que heredan una copia normal y una copia mutante del gen aparentan ser normales. Estos se conocen como "portadores".

recuento absoluto de neutrófilos (RAN): Este número es muy importante para determinar la capacidad del cuerpo para combatir infecciones bacterianas. Para determinar el RAN, se multiplica el porcentaje de neutrófilos (se encuentra en la sección "diferencial" del recuento sanguíneo completo -- véase abajo) por el número total de glóbulos blancos. Se incluyen

neutrófilos maduros (por lo regular se les llama segmentados, "segs") y en forma más inmadura (a menudo se llaman en banda, "bands").

recuento sanguíneo completo (CBC por sus siglas en inglés): Provee el número y/o el porcentaje de ciertas células sanguíneas, principalmente los glóbulos blancos, glóbulos rojos y las plaquetas.

respuesta inmune: Las defensas del cuerpo contra las enfermedades y sustancias extrañas, inclusive el trasplante de médula ósea; algunas sustancias pueden ser identificadas como extrañas y atacadas por las demás células.

reticulocito: Glóbulo rojo inmaduro.

sangre periférica: Sangre en la corriente sanguínea.

transfusiones de plaquetas compatibles: Son transfusiones de un donante HLA compatible con un paciente determinado.

trombocito (plaqueta): Fragmento de la célula que libera factores coagulantes en la sangre.

trombocitopenia: Recuento bajo de plaquetas.

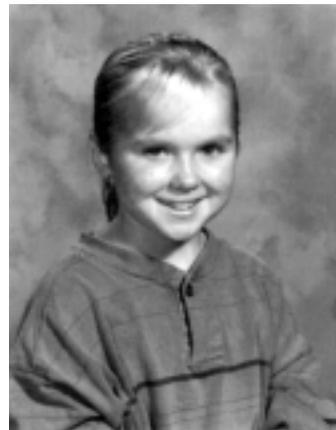
timocitos: Células T.

tipificación del HLA (antígeno leucocitario humano, HLA por sus siglas en inglés): La prueba de compatibilidad de tejido de las células blancas para determinar si el donante de médula ósea y el paciente son compatibles.

Sobre los Autores

Dave y Lynn Frohnmayer son los padres de tres hijos que nacieron con la anemia de Fanconi. Ya han perdido dos hijas a consecuencia de esta enfermedad. Katie murió de complicaciones de la AF en 1991, a los 12 años. Kirsten murió en 1997, a los 24 años, dos años y medio después de recibir un trasplante de médula ósea. Se graduó Phi Beta Kappa en biología de *Stanford University* y planeaba continuar sus estudios de postgrado en Administración de Salud Pública. Amy, la hija de 14 años, está afectada con la AF, pero hoy por hoy está estable. La familia Frohnmayer tiene dos hijos que no están afectados, Mark de 27 años y Jonathan, de 15 años de edad.

La familia Frohnmayer fundó el *FA Family Support Group* en 1985 y han estado editando desde entonces el *FA Family Newsletter*, un boletín informativo semi-anual para las familias con AF. En el 1989, ayudaron a constituir la *Fanconi Anemia Research Fund, Inc.* (una corporación



Katie: 1978-1991



Kirsten: 1973-1997

exenta de impuestos y con fines no-lucrativos para acelerar la investigación científica). Durante los últimos doce años, la familia Frohnmayer ha trabajado sin descanso para recaudar fondos para investigación y apoyo familiar. Sus esfuerzos y los de otras familias han sido recompensados con el descubrimiento de los genes de AF, el progreso hacia la puesta en práctica de ensayos de terapia génica, avances en la investigación sobre nuevas terapias experimentales, y el desarrollo de estrategias para mejorar los pronósticos de los trasplantes de médula ósea de donantes no emparentados o de donantes que no son totalmente compatibles.

Dave Frohnmayer es el Presidente de la *University of Oregon*. Fue Fiscal General de Oregón de 1981 a 1991 y Decano de la Escuela de Leyes de la *University of Oregon*, de 1992 a julio de 1994. Se educó en el *Harvard College* y obtuvo el grado de MA en la *Oxford University*, donde estudió con beca de *Rhodes Scholar*. Recibió su Doctorado en Jurisprudencia en la *University of California*, en Berkeley.



Jonathan, Dave, Amy, Lynn, y Mark

Dave fué uno de los Directores que fundaron el Programa Nacional de Donantes de Médula Ósea (NMDP por sus siglas en inglés) y hoy día, forma parte del Consejo de Administración del *Fred Hutchinson Cancer Research Center* y de la Junta Directiva del *Fanconi Anemia Research Fund Inc.*

Lynn Frohnmayer se graduó de la *Stanford University* y obtuvo su Maestría en Trabajo Social en el *Smith College*. Ha sido asistente social y administradora de la *Oregon Children's Services Division* y asesora y educadora nacional en cuestiones de niños adoptivos. Es co-fundadora del Programa de Prevención de Abuso a los Niños en Eugene, Oregón. Lynn dedica tiempo como voluntaria a escribir el boletín informativo de la AF, a consultar con las familias por teléfono o e-mail regularmente y a recaudar fondos para el *FA Research Fund*. Es también consejera de la Junta de Directores del Fondo.

En 1999, Dave y Lynn fueron elegidos Ciudadanos Ejemplares de Eugene por su dedicación voluntaria y contribución profesional a su comunidad.

En el año 2000, Lynn y Dave recibieron dos premios nacionales en reconocimiento a su labor en nombre de las familias afectadas por la anemia de Fanconi, y por su apoyo a la investigación médica. *Research! America* les honró con el *1999 Advocacy Award* por "sus contribuciones excepcionales abogando voluntariamente por la investigación médica". La *Americans for Medical Progress Educational Foundation* les otorgó el *Albert B. Sabin Heroes of Science Award*, que se adjudica todos los años a personas que han hecho contribuciones significativas en el campo de la investigación científica y los avances médicos.
