

Pautas para el manejo clínico de la anemia de Fanconi

Quinta edición 2020



**FANCONI ANEMIA
RESEARCH FUND**
Advancing Research. Supporting Families.



Pautas para el manejo clínico de la anemia de Fanconi

Quinta edición 2020



**FANCONI ANEMIA
RESEARCH FUND**
Advancing Research. Supporting Families.



Gracias a nuestros donantes

Estamos inmensamente agradecidos por la generosidad de los donantes del Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi que han hecho posible esta publicación.

Relevo de responsabilidad:

La información acerca de tratamientos, medicamentos y productos incluida en este libro no debe sustituir el juicio de su equipo médico. Consulte a su médico antes de tomar cualquier acción basada esta información.

Derechos de autor 1999; segunda edición 2003; tercera edición 2008, cuarta edición 2014; quinta edición 2020

Pautas para el manejo clínico de la anemia de Fanconi

Quinta edición 2020

Director editorial: Isis Sroka, PhD, Directora Científica de FARF
Editores: Lynn Frohnmayer, MSW, Cofundadora de FARF
Sherri Van Ravenhorst, MS, Directora de Comunicaciones de FARF
Leanne Wirkkula, PhD (Tn Consulting)
Maria Cancio, MD

Agradecemos especialmente a todos aquellos que donaron su tiempo y experiencia para ayudar a redactar estas pautas. Al final de este libro, hay un listado completo de los colaboradores.

Estas pautas están publicadas en nuestro sitio web www.fanconi.org y están disponibles en copia impresa previa solicitud (correo electrónico info@fanconi.org).

Este libro se puede reimprimir con la autorización del Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi.

Acerca del Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi

El Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi (Fanconi Anemia Research Fund, FARF) es el líder mundial en adelantos en el campo investigativo y búsqueda de mejores tratamientos y una cura para la anemia de Fanconi (Fanconi Anemia, FA). Fue fundado en 1989 por los padres Lynn y David Frohnmayer; su misión es buscar mejores tratamientos y una cura para la anemia de Fanconi y brindar servicios educativos y de apoyo a las familias afectadas en todo el mundo. Con este propósito, hasta 2020, el FARF ha financiado más de 245 subvenciones a 67 instituciones y 163 investigadores a nivel internacional. Gracias a nuestros generosos y dedicados donantes, el FARF ha financiado más de \$25 millones en becas de investigación.

Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi
360 E. 10th Avenue, Suite 201
Eugene, OR 97401

www.fanconi.org
541.687.4658
info@fanconi.org

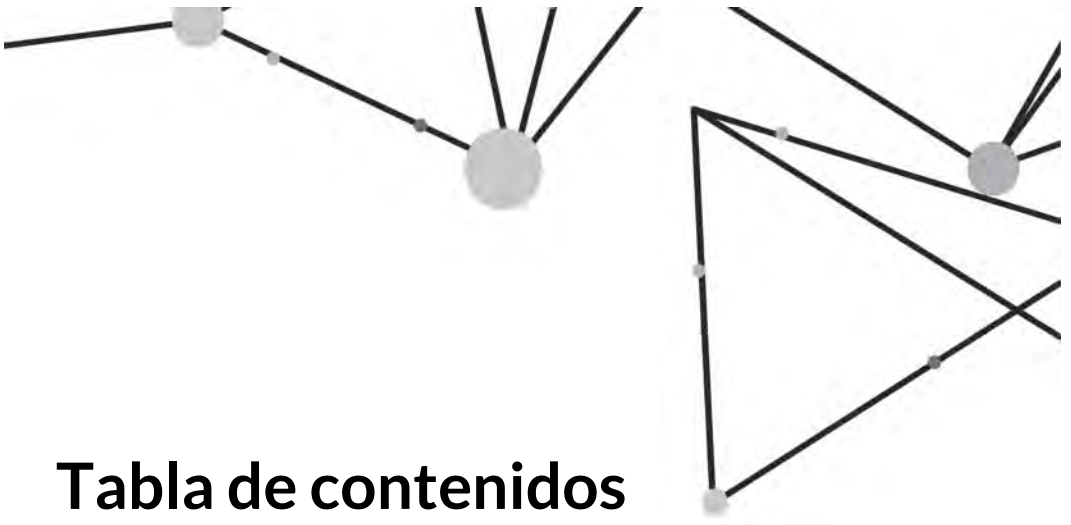


Tabla de contenidos

Prólogo	6
Capítulo 1 Vía de reparación del ADN en la anemia de Fanconi.....	10
Capítulo 2 Diagnóstico de la anemia de Fanconi: pruebas y asesoramiento genético.....	22
Capítulo 3 Manejo clínico de los trastornos hematológicos de la anemia de Fanconi.....	54
Capítulo 4 Tumores sólidos no relacionados con HNSCC en pacientes con anemia de Fanconi.....	80
Capítulo 5 Cáncer de cabeza y cuello en pacientes con anemia de Fanconi.....	90
Capítulo 6 Atención de la salud bucal para pacientes con anemia de Fanconi.....	108
Capítulo 7 Atención ginecológica para pacientes mujeres con anemia de Fanconi.....	120
Capítulo 8 Problemas dermatológicos en pacientes con anemia de Fanconi.....	140
Capítulo 9 Manejo clínico de los problemas gastrointestinales de la anemia de Fanconi.....	148
Capítulo 10 Trastornos endocrinos en pacientes con anemia de Fanconi.....	166
Capítulo 11 Problemas auditivos y del oído en pacientes con anemia de Fanconi.....	192
Capítulo 12 Manejo clínico de las anomalías de la mano y el brazo en la anemia de Fanconi.....	202
Capítulo 13 Guía breve para el manejo clínico de pacientes con anemia de Fanconi.....	228
Anexo A: Glosario y lista de abreviaturas.....	242
Índice	262
Agradecimientos especiales	268

Prólogo

La anemia de Fanconi (FA) es una enfermedad poco frecuente causada por variantes patogénicas en al menos 23 genes que provocan una reparación de ADN defectuosa en todas las células del cuerpo. Es una enfermedad multiorgánica con manifestaciones clínicas muy variables; por lo tanto, las complejidades que surgen requieren tratamiento con enfoque integral e interdisciplinario. En 1999, el Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi publicó la primera edición de una guía de referencia para el manejo clínico dirigida a los pacientes y familias afectados por esta enfermedad. Esta guía fue elaborada por médicos especializados en FA con el objetivo de informar a profesionales médicos con conocimiento limitado sobre esta rara enfermedad. Desde que se publicó la primera edición en 1999, el Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi ha publicado tres ediciones más en 2003, 2008 y 2014.

La quinta edición, titulada *Pautas para el manejo clínico de la Anemia de Fanconi*, es una revisión de la cuarta edición que fue publicada en 2014. Los autores de este libro son médicos especialistas y otros proveedores con experiencia en el cuidado de pacientes con FA. Las recomendaciones en la quinta edición están basadas en evidencia científica y van dirigidas a médicos clínicos como el público objetivo principal. Tanto como ha sido posible, los capítulos han sido revisados por expertos que aportan una visión equilibrada en el caso de opiniones médicas discordantes.

La quinta edición inicia con un breve resumen de los mecanismos moleculares de la vía de reparación del ADN en la FA (Capítulo 1). En las últimas décadas, los investigadores han trazado las complejidades de la vía de reparación del ADN en la FA con la esperanza de que, al descifrar los mecanismos que impulsan la reparación defectuosa del ADN en las células con FA, se podrían desarrollar tratamientos nuevos para la enfermedad. Si bien la investigación sobre la vía de la FA ha ampliado el conocimiento sobre los eventos coordinados que derivan en la fragilidad celular observada en la FA, se necesitan más adelantos científicos para adquirir conocimientos que ayuden a tratar las manifestaciones clínicas de la FA.

Más allá de la descripción general de la vía de la FA, en la quinta edición se cubre el proceso de pruebas de diagnóstico de esta enfermedad (Capítulo 2). La prueba de fragilidad cromosómica sigue siendo la prueba de referencia para diagnosticar la FA; sin embargo, el diagnóstico molecular, como la secuenciación del genoma o del exoma completos, se está convirtiendo rápidamente en un componente importante del procedimiento de diagnóstico. En el Capítulo 2, también se analizan las tendencias hereditarias de la FA, las pruebas genéticas para los familiares y la información actualizada sobre el riesgo de cáncer para los portadores de las variantes de FA.

En el Capítulo 3, se describe el monitoreo de la aparición de insuficiencia de la médula ósea (bone marrow failure, BMF) en personas con FA y las recomendaciones de tratamiento cuando ocurre dicha insuficiencia. Hasta la fecha, el trasplante de células hematopoyéticas (hematopoietic cell transplant, HCT) es la única opción terapéutica curativa para BMF en personas que padecen FA. La quinta edición proporciona una descripción general de los avances recientes en HCT publicados en estudios de investigación clínica revisados por expertos. Los avances en los protocolos de HCT y la atención a largo plazo siguen mejorando las tasas de supervivencia después del trasplante de médula. A pesar de estos avances, el alto riesgo de carcinoma escamocelular (squamous cell carcinoma, SCC) después del HCT es una gran preocupación. La enfermedad del injerto contra el huésped aumenta el riesgo de SCC, aunque no está claro si hay otros factores vinculados. Se cree que la administración de esquemas de quimioterapia y radioterapia genotóxicas puede contribuir con el aumento del riesgo, pero se requieren más estudios para delinear los aspectos específicos de cada factor contribuyente. El Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi apoya investigaciones preclínicas en curso centradas en el uso de anticuerpos contra las células madre como manera de reducir el uso de tratamientos potencialmente tóxicos durante HCT. Los resultados de estos estudios pueden aportar un nuevo enfoque para realizar el HCT que reduzca el riesgo de presentar SCC. También están en curso ensayos sobre terapia genética como un enfoque curativo de la BMF en pacientes con FA; sin embargo, aún no se sabe si estos ensayos tendrán éxito.

El riesgo de presentar carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) y SCC en las regiones anogenitales es extremadamente alto en las personas con FA. También hay un aumento del riesgo de presentar tumores sólidos no relacionados con HNSCC en otras áreas del cuerpo (Capítulo 4). El riesgo de tumores sólidos depende de la edad y está asociado con el HCT, pero el riesgo también es alto en pacientes que nunca se han sometido a este tipo de trasplantes. La mayoría de los tumores asociados y no asociados con HNSCC aparecen en pacientes con FA a una edad mucho menor que la población general (20-50 años frente a 60-70 años). En los Capítulos 5 y 7, se cubren recientes recomendaciones sobre la vigilancia inicial, la prevención y el tratamiento del HNSCC y el carcinoma escamocelular anogenital en pacientes con FA, respectivamente.

La quinta edición añade la recomendación de realizar exámenes bucales completos combinados con una biopsia por cepillado de las presuntas lesiones de HNSCC (Capítulo 5), para determinar si la presencia de lesiones precancerígenas o cancerígenas justifica un análisis adicional mediante biopsia por incisión. Las personas con FA suelen presentar varias lesiones en la cavidad bucal, y el uso de las biopsias por cepillado como una herramienta de vigilancia inicial reduce el trauma y lleva a un diagnóstico temprano del cáncer cuando una extirpación quirúrgica exitosa es posible. La extirpación quirúrgica de los tumores, tanto de HNSCC como de carcinoma escamocelular anogenital, sigue siendo la mejor opción para el tratamiento curativo de las personas con FA, aunque se ha comprobado que la radioterapia es eficaz en algunos casos. Se necesitan más investigaciones para entender el curso natural de los tumores de SCC asociados con FA para elaborar modalidades terapéuticas quimiopreventivas o no genotóxicas. Identificar

métodos para prevenir y tratar los tumores de SCC asociados con FA será una prioridad para el Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi en los próximos años.

La anemia de Fanconi es una enfermedad multiorgánica y las manifestaciones hematológicas y el cáncer no son los únicos trastornos para los pacientes que sufren de esta enfermedad. La atención integral de los pacientes con FA requiere un equipo interdisciplinario que se enfoque en todos los órganos del cuerpo simultáneamente. En la quinta edición se cubren las recomendaciones para un cuidado óptimo de la salud oral (Capítulo 6), cuidado ginecológico e infertilidad (Capítulo 7), trastornos dermatológicos (Capítulo 8) y trastornos gastrointestinales y endocrinos (Capítulos 9 y 10, respectivamente). También se analizan las opiniones de los especialistas sobre cómo tratar los trastornos de la audición (Capítulo 11) y las anomalías esqueléticas (Capítulo 12).

En el último capítulo (Capítulo 13), se ofrece una breve descripción general de las recomendaciones de tratamiento mencionadas en los otros capítulos. En este capítulo, también se proporcionan recomendaciones de tratamiento disponibles para los adultos que padecen FA. Las personas con FA están viviendo más tiempo gracias a los avances en HCT y a que el diagnóstico de la enfermedad en adultos es cada vez más frecuente. En los próximos años, el Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi se enfocará en cerrar las brechas que existen en la transición de la atención pediátrica a la adulta y en las recomendaciones específicas para la variedad de trastornos que enfrentan los adultos con FA.

A partir de 2021, las *Pautas para el manejo clínico de la anemia de Fanconi*, y todas las versiones subsiguientes, estarán disponibles en el sitio web de la institución en formato interactivo. La guía virtual permitirá la diseminación rápida de recomendaciones revisadas por expertos en manejo clínico. El campo de la FA cambia rápidamente, por eso es importante proveer acceso oportuno a las recomendaciones recientes. Las ediciones impresas del contenido del sitio web estarán disponibles cada cinco años.

En nombre del Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi, agradecemos profundamente a la gran cantidad de autores que contribuyeron con la quinta edición de *las Pautas para el manejo clínico de la anemia de Fanconi*. También extendemos un sentido reconocimiento a las personas con FA y sus familias; sin ellos esta publicación no habría sido posible. Esperamos que esta guía sea valiosa para los médicos que tratan a pacientes con FA y que, a largo plazo, extienda la vida y mejore la calidad de vida de quienes sufren la enfermedad.

Isis Sroka, PhD
Directora Científica
Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi

Lynn Frohnmayer, MSW
Cofundadora
Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi

Capítulo 1

Vía de reparación del ADN en la anemia de Fanconi

Introducción

El descubrimiento de los genes que causan la anemia de Fanconi (FA) y la función de las proteínas de la FA para regular la reparación del ADN han sido áreas de investigación activas en los últimos 30 años. En la última edición de las pautas para el manejo clínico que publicó el Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi en 2014, se han descubierto 16 genes de la FA. Los investigadores han identificado al momento 23 genes que, cuando mutan, causan la FA, incluidos *FANCA* [1], *FANCB* [2], *FANCC* [3], *FANCD1/BRCA2* [4], *FANCD2* [5], *FANCE* [6], *FANCF* [7], *FANCG* [8], *FANCI* [9-11], *FANCI/BRIP1* [12], *FANCL* [13], *FANCM* [14-17], *FANCN/PALB2* [18], *FANCO/RAD51C* [19, 20], *FANCP/SLX4* [21, 22], *FANCQ/ERCC4* [23], *FANCR/RAD51* [24, 25], *FANCS/BRCA1* [26], *FANCT/UBE2T* [27-29], *FANCU/XRCC2* [30], *FANCV/REV7* [31], *FANCW/RFWD3* [32] y *FANCY/FAP100* [33].

La anemia de Fanconi es una enfermedad multiorgánica causada por defectos en la capacidad de las células para reparar el ADN dañado. Las células de los pacientes con FA no pueden reparar los cruzamientos intercatenarios (interstrand crosslinks, ICL) del ADN, que son lesiones que unen de manera covalente dos hebras de ADN e inhiben los procesos celulares fundamentales de replicación y transcripción del ADN. En este capítulo, se provee un breve resumen de los avances recientes en investigaciones sobre los mecanismos

moleculares de la vía de reparación del ADN en la FA. También se analizan la relación entre la vía de reparación del ADN en la FA y las toxinas como los aldehídos y la insuficiencia de células madre. Este capítulo no constituye una descripción total de las investigaciones sobre la vía que se han publicado hasta la fecha. Se recomienda a los lectores que accedan a las referencias y revisen los artículos citados en el capítulo para obtener más detalles.

Vía de reparación del ADN en la anemia de Fanconi

Las proteínas de la anemia de Fanconi (FA) participan en un conjunto coordinado de eventos que derivan en la reparación de los cruzamientos intercatenarios (ICL) cuando se activa la vía de reparación del ADN de la FA durante la replicación del ADN (Figura 1, revisado en [34-36]). El evento clave en la vía de reparación del ADN de la FA es la monoubiquitinación de las proteínas FANCI y FANCD2 (frecuentemente referidas como el complejo I-D2 o D2-I) [5, 9-11, 37, 38]. La monoubiquitinación del complejo I-D2 depende de FANCL, una ubiquitina ligasa E3 que funciona en conjunto con FANCT/UBE2T, una enzima E2 que se conjuga con ubiquitina [27-29, 39]. FANCL es un componente de un complejo de varias subunidades llamado complejo de núcleo FA. El complejo Fanconi contiene FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL y las proteínas asociadas con la FA (FAAP) FAAP20 y FAAP100 [40-42]. La deficiencia de cualquiera de las subunidades del complejo de núcleo causa la FA [1-3, 6-8, 13]. FANCM junto con FAAP24 se asocian con el complejo de núcleo de la FA, pero su ausencia solo reduce de forma parcial la ubiquitinación de FANCI y FANCD2 [43, 44] y los pacientes con mutaciones bialélicas en FANCM tienen una presentación distintiva de la mayoría de los pacientes con FA (consulte el Capítulo 2) [16, 17, 45, 46]. Se cree que FANCM participa en la activación de la vía de la FA mediante la localización del complejo de núcleo para la cromatina y también a través de su función en la activación de la proteína relacionada con ataxia-telangiectasia y Rad3 (ATR), una cinasa que responde al daño de ADN que fosforilata varias proteínas de FA [47]. Asimismo, se ha demostrado que FANCM es necesario para iniciar la reparación de los ICL, con el fin de promover una omisión o "cruce" de la lesión de ICL mediante el mecanismo de replicación [48, 49].

El complejo de núcleo de la FA es necesario para activar su subunidad catalítica, FANCL, y también para posicionar sus dos sustratos, FANCI y FANCD2, en la orientación adecuada para la monoubiquitinación [50, 51]. El complejo I-D2 monoubiquitinado se localiza de manera estable para las lesiones al envolver el ADN [52, 53]. Se cree que FANCI y FANCD2 monoubiquitinadas facilitan los eventos de reparación hacia el extremo 3' del corte del ADN y de la reparación del ADN cortado [54, 55]. FANCP/XPF es la nucleasa fundamental para hacer incisiones alrededor de la lesión, un paso denominado "desenganche" [23, 56]. La actividad de desenganche de XPF en este paso depende de FANCP/SLX4, una proteína andamio para tres nucleasas [21, 22, 56-60]. Una vez que la lesión está desenganchada,

una polimerasa translesión especializada, Pol ζ , que incluye FANCV/REV7 [31, 54], sintetiza el ADN a lo largo de la lesión desenganchada, lo que crea un sustrato para las proteínas de recombinación homóloga (homologous recombination, HR). FANCD1/BRCA2, FANCI/BRIP1, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCR/RAD51, FANCS/BRCA1, FANCU/XRCC2 y FANCW/RFWD3 son proteínas que participan en la HR o la regulan durante la reparación de los ICL [4, 12, 18, 19, 24, 26, 30, 32, 61-64]. Algunas de las proteínas de la HR, FANCR/RAD51 y FANCD1/BRCA2, también se activan en las etapas iniciales de la reparación para proteger el ADN en los ICL contra la degradación inadecuada mediante el complejo de helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner (WRN) de nucleasa ADN2 [24, 64]. También es importante señalar que las proteínas de recombinación homóloga mencionadas anteriormente participan en la reparación de las roturas de las hebras dobles del ADN durante la replicación del ADN y son importantes supresores de tumores en la célula (revisado en [65]). Una vez que la reparación de los ICL está completa, la vía se desactiva mediante una enzima desubiquitinante, la peptidasa específica de ubiquitina 1 (USP1) [66].

Además de participar en la reparación de los ICL, las proteínas de la FA también están activas en otros sitios en el genoma durante la replicación del ADN, donde responden al estrés de replicación, que se define como cualquier evento que detiene el mecanismo de replicación. Las proteínas de la FA protegen las hebras de ADN recién replicadas (incipientes) cuando la replicación se detiene [67, 68] (revisado en [69]). Funcionan en sitios de ADN con replicación insuficiente, conocidos como sitios frágiles [70-72], y se ha demostrado que desempeñan una función en la depuración de los híbridos ADN:ARN, que se forman durante la transcripción y aumentan con las colisiones del mecanismo de replicación y transcripción [73, 74].

Figura 1

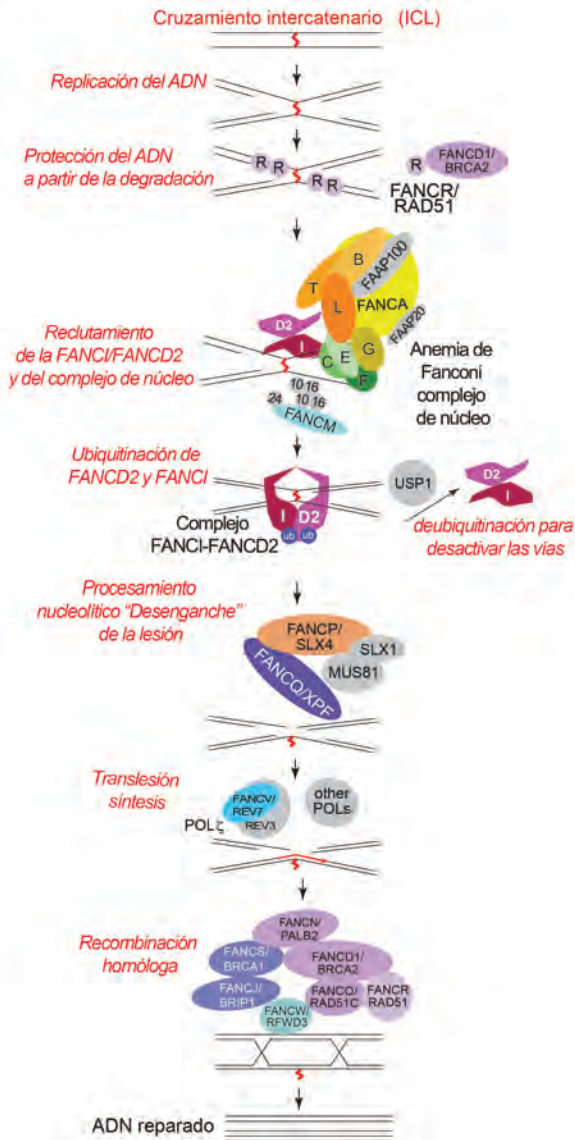


Figura 1. La función de las proteínas de la anemia de Fanconi en la reparación de los cruces intercatenarios (ICL) del ADN.

Este modelo simplificado resalta la actividad de las proteínas de la anemia de Fanconi. Está basado en el trabajo de muchos laboratorios, como se hizo referencia en el texto. Para obtener una revisión más exhaustiva de la vía molecular y las proteínas adicionales que participan en la reparación de los ICL, consulte las revisiones recientes [34-36]. Para ver el último estudio sobre los primeros pasos de la regulación de la vía durante la replicación mediante la proteína TRAIP, consulte la referencia [75] y para leer los estudios sobre los ICL, consulte las referencias [48, 49, 76, 77]. Consulte el texto para obtener más detalles.

Vía de reparación del ADN en la anemia de Fanconi y metabolitos tóxicos

La fisiopatología subyacente de la anemia de Fanconi (FA) se comprende mejor para el sistema hematopoyético, aunque se requiere más investigación en esta área. Las células madre hematopoyéticas (hematopoietic stem cells, HSC) con una vía de FA defectuosa poseen niveles de daño al ADN mayores y su desgaste se debe a la activación de la vía p53, que inicia la apoptosis [78]. También se ha demostrado que orientar las HSC inactivas/en reposo para que ingresen en el ciclo celular a través de la hemorragia crónica o la inducción de la respuesta del interferón de tipo I puede desencadenar la insuficiencia de la médula ósea (BMF) en ratones con deficiencia de FA [79]. Estos hallazgos están acordes con la vía de reparación del ADN en la FA que responde a los problemas enfrentados durante la reparación del ADN. Estos problemas pueden ocurrir en los sitios de estrés de replicación, como se definió anteriormente, o en sitios de ICL del ADN causados por metabolitos que se acumulan cuando las células madre se dividen o diferencian.

Se ha descubierto una participación sólida de los metabolitos endógenos, especialmente los aldehídos reactivos, como el acetaldehído y el formaldehído, en la patogénesis de la insuficiencia de HSC y la oncogénesis en la FA [80-83]. Los ratones con insuficiencia de ALDH2, la enzima que desintoxica el acetaldehído, desarrollan insuficiencia de la médula ósea y leucemia [80, 81], que son resultados frecuentes observados en pacientes con FA (consulte el Capítulo 3). La falta de la enzima ADH5, que participa en la desintoxicación de formaldehído, deriva en la aparición de insuficiencia de la médula ósea incluso más rápido en un modelo de ratones con insuficiencia de FA [82]. Los estudios con ratones en los que se identificó la interacción genética entre el acetaldehído y la vía de reparación del ADN en la FA se han corroborado en pacientes con FA. Una variante negativa dominante en ALDH2 (ALDH2*2, rs671 G>A) es frecuente en las personas del este asiático, incluidos los chinos Han, los japoneses y los coreanos [84]. Los portadores de esta variante tienen una actividad enzimática significativamente disminuida, y las variantes bialélicas generan una actividad casi ausente [85, 86]. Hira et al. estudiaron un grupo de pacientes japoneses con FA y demostraron que los pacientes portadores de la variante ALDH2*2 mostraban un aumento de la cantidad de anomalías congénitas, aparición más temprana de insuficiencia de la médula ósea, síndrome mielodisplásico y leucemia [83]. La presencia de las variantes ALDH2*2 bialélicas exacerbó los fenotipos asociados con la FA de manera más marcada, lo que derivó en una presentación grave de la enfermedad.

A la luz de los estudios mencionados, es útil pensar en un sistema de dos capas para ilustrar de qué manera las células mamíferas se protegen contra los metabolitos tóxicos endógenos (Figura 2, revisado en [87]). A medida que se producen metabolitos tóxicos por el metabolismo normal de la célula o a causa de la ingestión (de alcohol, por ejemplo), las enzimas, incluidos el aldehído y las deshidrogenasas del alcohol, desintoxican los

metabolitos tóxicos en las moléculas no tóxicas. Incluso con una primera capa de protección en pleno funcionamiento, algunos metabolitos tóxicos escapan la desintoxicación y causan lesiones en el ADN. A continuación, se requiere la vía de reparación del ADN de la FA, la segunda capa de protección, para eliminar las lesiones de ADN resultantes y evitar la muerte celular o la mutagénesis. En el caso de que se produzcan más lesiones debido a la insuficiencia de la primera capa de protección de desintoxicación enzimática, las células dependen aún más de una vía de reparación eficiente del ADN debido a una mayor carga de lesiones de ADN perjudiciales. En efecto, la deficiencia de ambas capas de protección provoca cuadros graves de la enfermedad. Este paradigma se puede utilizar más allá de las células madre hematopoyéticas y para las células epiteliales desde las que se forman los carcinomas escamocelulares (SCC). Se trataría de una asociación importante, considerando que los pacientes con FA tienen más riesgo de presentar SCC (consulte los Capítulos 4 a 7). Sin embargo, el metabolito tóxico que participa en la generación de lesiones de ADN probablemente dependerá del tipo de tejido. Entender las fuentes del daño del ADN endógeno en las células de FA sin duda contribuirá a comprender la patogénesis de la enfermedad y puede dar lugar al desarrollo de terapias nuevas.

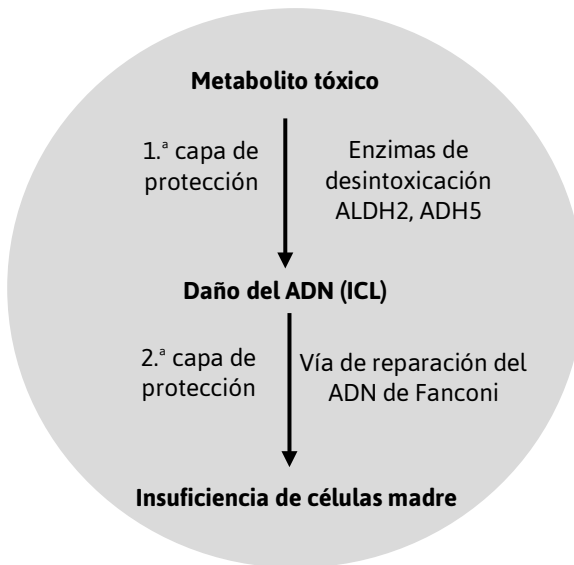


Figura 2. Sistema de dos capas para la protección de las células madre hematopoyéticas [87]. La primera capa, que incluye ALDH2 y ADH5, desintoxica los metabolitos (acetaldehído y formaldehído, respectivamente) que tienen el potencial de dañar el ADN. La vía de reparación del ADN de la anemia de Fanconi repara las lesiones provocadas por los metabolitos que escapan la desintoxicación.



Resumen

La anemia de Fanconi (FA) se produce por la reparación defectuosa de los cruzamientos intercatenarios (ICL) del ADN en cada célula de los pacientes enfermos. Los investigadores han descubierto 23 genes hasta la fecha que causan la FA y han establecido muchos mecanismos moleculares claves que regulan la vía de reparación del ADN de la FA. La ausencia de reparación funcional de los ICL puede afectar las células madre, lo que genera muchas de las manifestaciones fenotípicas asociadas con la enfermedad. La insuficiencia de la médula ósea causada por la exposición de las células madre hematopoyéticas a los metabolitos tóxicos endógenos o exógenos en el contexto de la reparación defectuosa del ADN en la FA está bien caracterizada. Sin embargo, se requiere más investigación para entender más a fondo la vía de reparación defectuosa del ADN en la FA que provoca la enfermedad y el carcinoma escamocelular y cómo se pueden aprovechar los mecanismos que regulan la vía para desarrollar tratamientos novedosos para los pacientes con FA.

El Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi reconoce las siguientes contribuciones de autores a la quinta edición:

Agata Smogorzewska, MD, PhD

Referencias

1. Lo Ten Foe, J.R., et al., *Expression cloning of a cDNA for the major Fanconi anaemia gene, FAA*. Nat Genet, 1996. 14(3): p. 320-3.
2. Meetej, A.R., et al., *X-linked inheritance of Fanconi anemia complementation group B*. Nat Genet, 2004. 36(11): p. 1219-24.
3. Strathdee, C.A., et al., *Cloning of cDNAs for Fanconi's anaemia by functional complementation*. Nature, 1992. 356(6372): p. 763-7.
4. Howlett, N.G., et al., *Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia*. Science, 2002. 297(5581): p. 606-9.
5. Timmers, C., et al., *Positional cloning of a novel Fanconi anemia gene, FANCD2*. Mol Cell, 2001. 7(2): p. 241-8.

6. de Winter, J.P., et al., Isolation of a cDNA representing the Fanconi anemia complementation group E gene. *Am J Hum Genet*, 2000. 67(5): p. 1306-8.
7. de Winter, J.P., et al., The Fanconi anaemia gene FANCF encodes a novel protein with homology to ROM. *Nat Genet*, 2000. 24(1): p. 15-6.
8. de Winter, J.P., et al., The Fanconi anaemia group G gene FANCG is identical with XRCC9. *Nat Genet*, 1998. 20(3): p. 281-3.
9. Smogorzewska, A., et al., Identification of the FANCI protein, a monoubiquitinated FANCD2 paralog required for DNA repair. *Cell*, 2007. 129(2): p. 289-301.
10. Sims, A.E., et al., FANCI is a second monoubiquitinated member of the Fanconi anemia pathway. *Nat Struct Mol Biol*, 2007. 14(6): p. 564-7.
11. Dorsman, J.C., et al., Identification of the Fanconi anemia complementation group I gene, FANCI. *Cell Oncol*, 2007. 29(3): p. 211-8.
12. Levitus, M., et al., The DNA helicase BRIP1 is defective in Fanconi anemia complementation group J. *Nat Genet*, 2005. 37(9): p. 934-5.
13. Meetei, A.R., et al., A novel ubiquitin ligase is deficient in Fanconi anemia. *Nat Genet*, 2003. 35(2): p. 165-70.
14. Meetei, A.R., et al., A human ortholog of archaeal DNA repair protein Hef is defective in Fanconi anemia complementation group M. *Nat Genet*, 2005. 37(9): p. 958-63.
15. Singh, T.R., et al., Impaired FANCD2 monoubiquitination and hypersensitivity to camptothecin uniquely characterize Fanconi anemia complementation group M. *Blood*, 2009. 114(1): p. 174-80.
16. Bogliolo, M., et al., Biallelic truncating FANCM mutations cause early-onset cancer but not Fanconi anemia. *Genet Med*, 2018. 20(4): p. 458-463.
17. Catucci, I., et al., Individuals with FANCM biallelic mutations do not develop Fanconi anemia, but show risk for breast cancer, chemotherapy toxicity and may display chromosome fragility. *Genet Med*, 2018. 20(4): p. 452-457.
18. Reid, S., et al., Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet*, 2007. 39(2): p. 162-4.
19. Vaz, F., et al., Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder. *Nat Genet*, 2010. 42(5): p. 406-9.
20. Jacquinet, A., et al., Expanding the FANCO/RAD51C associated phenotype: Cleft lip and palate and lobar holoprosencephaly, two rare findings in Fanconi anemia. *Eur J Med Genet*, 2018. 61(5): p. 257-261.
21. Kim, Y., et al., Mutations of the SLX4 gene in Fanconi anemia. *Nat Genet*, 2011. 43(2): p. 142-6.
22. Stoepker, C., et al., SLX4, a coordinator of structure-specific endonucleases, is mutated in a new Fanconi anemia subtype. *Nat Genet*, 2011. 43(2): p. 138-41.
23. Bogliolo, M., et al., Mutations in ERCC4, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia. *Am J Hum Genet*, 2013. 92(5): p. 800-6.
24. Wang, A.T., et al., A Dominant mutation in human RAD51 reveals its function in DNA interstrand crosslink repair independent of homologous recombination. *Mol Cell*, 2015. 59(3): p. 478-90.
25. Ameziane, N., et al., A novel Fanconi anaemia subtype associated with a dominant-negative mutation in RAD51. *Nat Commun*, 2015. 6: p. 8829.
26. Sawyer, S.L., et al., Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype. *Cancer Discov*, 2015. 5(2): p. 135-42.

27. Rickman, K.A., et al., Deficiency of UBE2T, the E2 ubiquitin ligase necessary for FANCD2 and FANCI ubiquitination, causes FA-T subtype of Fanconi anemia. *Cell Rep*, 2015. 12(1): p. 35-41.
28. Hira, A., et al., Mutations in the gene encoding the E2 conjugating enzyme UBE2T cause Fanconi anemia. *Am J Hum Genet*, 2015. 96(6): p. 1001-7.
29. Virts, E.L., et al., AluY-mediated germline deletion, duplication and somatic stem cell reversion in UBE2T defines a new subtype of Fanconi anemia. *Hum Mol Genet*, 2015. 24(18): p. 5093-108.
30. Park, J.Y., et al., Complementation of hypersensitivity to DNA interstrand crosslinking agents demonstrates that XRCC2 is a Fanconi anaemia gene. *J Med Genet*, 2016. 53(10): p. 672-80.
31. Bluteau, D., et al., *Biallelic inactivation of REV7 is associated with Fanconi anemia*. *J Clin Invest*, 2016. 126(9): p. 3580-4.
32. Knies, K., et al., Biallelic mutations in the ubiquitin ligase RFWF3 cause Fanconi anemia. *J Clin Invest*, 2017. 127(8): p. 3013-27.
33. Keuhl, B., et al., Biallelic Mutaitons in FAAP100 Predispose to Fanconi Anemia, in *Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium*. 2018.
34. Kottemann, M.C. and A. Smogorzewska, *Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks*. *Nature*, 2013. 493(7432): p. 356-63.
35. Zhang, J. and J.C. Walter, Mechanism and regulation of incisions during DNA interstrand cross-link repair. *DNA Repair (Amst)*, 2014. 19: p. 135-42.
36. Niraj, J., A. Farkkila, and A.D. D'Andrea, *The Fanconi Anemia Pathway in Cancer*. *Annu Rev Cancer Biol*, 2019. 3: p. 457-478.
37. Garcia-Higuera, I., et al., Interaction of the Fanconi anemia proteins and BRCA1 in a common pathway. *Mol Cell*, 2001. 7(2): p. 249-62.
38. Taniguchi, T., et al., S-phase-specific interaction of the Fanconi anemia protein, FANCD2, with BRCA1 and RAD51. *Blood*, 2002. 100(7): p. 2414-20.
39. Machida, Y.J., et al., UBE2T is the E2 in the Fanconi anemia pathway and undergoes negative autoregulation. *Mol Cell*, 2006. 23(4): p. 589-96.
40. Ling, C., et al., FAAP100 is essential for activation of the Fanconi anemia-associated DNA damage response pathway. *EMBO J*, 2007. 26(8): p. 2104-14.
41. Ali, A.M., et al., FAAP20: a novel ubiquitin-binding FA nuclear core-complex protein required for functional integrity of the FA-BRCA DNA repair pathway. *Blood*, 2012. 119(14): p. 3285-94.
42. Kim, H., et al., *Regulation of Rev1 by the Fanconi anemia core complex*. *Nat Struct Mol Biol*, 2012. 19(2): p. 164-70.
43. Bakker, S.T., et al., *Fancm-deficient mice reveal unique features of Fanconi anemia complementation group M*. *Hum Mol Genet*, 2009. 18(18): p. 3484-95.
44. Ciccia, A., et al., Identification of FAAP24, a Fanconi anemia core complex protein that interacts with FANCM. *Mol Cell*, 2007. 25(3): p. 331-43.
45. Kasak, L., et al., Bi-allelic Recessive Loss-of-Function Variants in FANCM Cause Non-obstructive Azoospermia. *Am J Hum Genet*, 2018. 103(2): p. 200-212.
46. Yin, H., et al., A homozygous FANCM frameshift pathogenic variant causes male infertility. *Genet Med*, 2019. 21(1): p. 62-70.
47. Collis, S.J., et al., FANCM and FAAP24 function in ATR-mediated checkpoint signaling independently of the Fanconi anemia core complex. *Mol Cell*, 2008. 32(3): p. 313-24.

48. Huang, J., et al., The DNA translocase FANCM/MHF promotes replication traverse of DNA interstrand crosslinks. *Mol Cell*, 2013. 52(3): p. 434-46.
49. Rohleder, F., et al., FANCM interacts with PCNA to promote replication traverse of DNA interstrand crosslinks. *Nucleic Acids Res*, 2016. 44(7): p. 3219-32.
50. Shakeel, S., et al., *Structure of the Fanconi anaemia monoubiquitin ligase complex*. *Nature*, 2019. 575(7781): p. 234-237.
51. Wang, S., et al., Structure of the Fanconi Anemia Core-UBE2T complex poised to ubiquitinate bound FANCI-FANCD2., *bioRxiv*, 2019. 854158.
52. Alcon, P., et al., FANCD2-FANCI is clamp stabilized on DNA by monoubiquitination during DNA repair. *bioRxiv*, 2019. 854133.
53. Wang, R., et al., DNA clamp function of the mono-ubiquitinated Fanconi Anemia FANCI-FANCD2 complex. *bioRxiv*, 2019: p. 854133.
54. Räschle, M., et al., Mechanism of replication-coupled DNA interstrand crosslink repair. *Cell*, 2008. 134(6): p. 969-80.
55. Knipscheer, P., et al., The Fanconi anemia pathway promotes replication-dependent DNA interstrand cross-link repair. *Science*, 2009. 326(5960): p. 1698-701.
56. Klein Douwel, D., et al., XPF-ERCC1 acts in Unhooking DNA interstrand crosslinks in cooperation with FANCD2 and FANCP/SLX4. *Mol Cell*, 2014. 54(3): p. 460-71.
57. Svendsen, J.M., et al., Mammalian BTBD12/SLX4 assembles a Holliday junction resolvase and is required for DNA repair. *Cell*, 2009. 138(1): p. 63-77.
58. Fekairi, S., et al., Human SLX4 is a Holliday junction resolvase subunit that binds multiple DNA repair/recombination endonucleases. *Cell*, 2009. 138(1): p. 78-89.
59. Munoz, I.M., et al., Coordination of structure-specific nucleases by human SLX4/BTBD12 is required for DNA repair. *Mol Cell*, 2009. 35(1): p. 116-27.
60. Kim, Y., et al., Regulation of multiple DNA repair pathways by the Fanconi anemia protein SLX4. *Blood*, 2013. 121(1): p. 54-63.
61. Long, D.T., et al., Mechanism of RAD51-dependent DNA interstrand cross-link repair. *Science*, 2011. 333(6038): p. 84-7.
62. Elia, A.E., et al., RFWD3-Dependent Ubiquitination of RPA Regulates Repair at Stalled Replication Forks. *Mol Cell*, 2015. 60(2): p. 280-93.
63. Inano, S., et al., RFWD3-Mediated Ubiquitination Promotes Timely Removal of Both RPA and RAD51 from DNA Damage Sites to Facilitate Homologous Recombination. *Mol Cell*, 2017. 66(5): p. 622-634.e8.
64. Rickman, K.A., et al., Distinct roles of BRCA2 in replication fork protection in response to hydroxyurea and DNA interstrand crosslinks. *bioRxiv*, 2019. 811968.
65. Chen, C.C., et al., Homology-Directed Repair and the Role of BRCA1, BRCA2, and Related Proteins in Genome Integrity and Cancer. *Annu Rev Cancer Biol*, 2018. 2: p. 313-336.
66. Nijman, S.M., et al., The deubiquitinating enzyme USP1 regulates the Fanconi anemia pathway. *Mol Cell*, 2005. 17(3): p. 331-9.
67. Schlacher, K., et al., Double-strand break repair-independent role for BRCA2 in blocking stalled replication fork degradation by MRE11. *Cell*, 2011. 145(4): p. 529-42.
68. Schlacher, K., H. Wu, and M. Jasin, A distinct replication fork protection pathway connects Fanconi anemia tumor suppressors to RAD51-BRCA1/2. *Cancer Cell*, 2012. 22(1): p. 106-16.

69. Rickman, K. and A. Smogorzewska, Advances in understanding DNA processing and protection at stalled replication forks. *J Cell Biol*, 2019. 218(4): p. 1096-1107.
70. Chan, K.L., et al., Replication stress induces sister-chromatid bridging at fragile site loci in mitosis. *Nat Cell Biol*, 2009. 11(6): p. 753-60.
71. Howlett, N.G., et al., The Fanconi anemia pathway is required for the DNA replication stress response and for the regulation of common fragile site stability. *Hum Mol Genet*, 2005. 14(5): p. 693-701.
72. Naim, V. and F. Rosselli, The FANCD1 pathway and BLM collaborate during mitosis to prevent micro-nucleation and chromosome abnormalities. *Nat Cell Biol*, 2009. 11(6): p. 761-8.
73. Garcia-Rubio, M.L., et al., *The Fanconi Anemia Pathway Protects Genome Integrity from R-loops*. *PLoS Genet*, 2015. 11(11): p. e1005674.
74. Schwab, R.A., et al., The Fanconi Anemia Pathway Maintains Genome Stability by Coordinating Replication and Transcription. *Mol Cell*, 2015. 60(3): p. 351-61.
75. Wu, R.A., et al., TRAP1 is a master regulator of DNA interstrand crosslink repair. *Nature*, 2019. 567(7747): p. 267-272.
76. Huang, J., et al., Remodeling of Interstrand Crosslink Proximal Replisomes Is Dependent on ATR, FANCD1, and FANCD2. *Cell Rep*, 2019. 27(6): p. 1794-1808 e5.
77. Ling, C., et al., Bloom syndrome complex promotes FANCD1 recruitment to stalled replication forks and facilitates both repair and traverse of DNA interstrand crosslinks. *Cell Discov*, 2016. 2: p. 16047.
78. Ceccaldi, R., et al., Bone marrow failure in Fanconi anemia is triggered by an exacerbated p53/p21 DNA damage response that impairs hematopoietic stem and progenitor cells. *Cell Stem Cell*, 2012. 11(1): p. 36-49.
79. Walter, D., et al., Exit from dormancy provokes DNA-damage-induced attrition in haematopoietic stem cells. *Nature*, 2015. 520(7548): p. 549-52.
80. Langevin, F., et al., Fancd2 counteracts the toxic effects of naturally produced aldehydes in mice. *Nature*, 2011. 475(7354): p. 53-8.
81. Garaycochea, J.I., et al., Genotoxic consequences of endogenous aldehydes on mouse haematopoietic stem cell function. *Nature*, 2012. 489(7417): p. 571-5.
82. Pontel, L.B., et al., Endogenous Formaldehyde Is a Hematopoietic Stem Cell Genotoxin and Metabolic Carcinogen. *Mol Cell*, 2015. 60(1): p. 177-88.
83. Hira, A., et al., Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients. *Blood*, 2013. 122(18): p. 3206-9.
84. Yoshida, A., I.Y. Huang, and M. Ikawa, Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Orientals. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1984. 81(1): p. 258-61.
85. Crabb, D.W., et al., Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive ALDH2(2) allele is dominant. *J Clin Invest*, 1989. 83(1): p. 314-6.
86. Lai, C.L., et al., Dominance of the inactive Asian variant over activity and protein contents of mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 in human liver. *Alcohol Clin Exp Res*, 2014. 38(1): p. 44-50.
87. Garaycochea, J.I. and K.J. Patel, *Why does the bone marrow fail in Fanconi anemia?* *Blood*, 2014. 123(1): p. 26-34.

Capítulo 2

Diagnóstico de la anemia de Fanconi: pruebas y asesoramiento genético

Introducción

La anemia de Fanconi (FA) es un trastorno genético muy poco frecuente que genera defectos en la reparación del ADN derivados de variantes patogénicas en al menos 23 genes (*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCI/BRIP1*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C*, *FANCP/SLX4*, *FANCQ/ERCC4*, *FANCR/RAD51*, *FANCS/BRCA1*, *FANCT/UBE2T*, *FANCU/XRCC2*, *FANCV/REV7*, *FANCW/RFWD3* y *FANCY/FAP100*), que según se descubrió desempeñan una función en la vía de la FA (consulte el Capítulo 1). Todas las variantes patogénicas en estos genes son recesivas autosómicas, excepto *FANCB*, que está ligado a X, y *FANCR/RAD51*, que es dominante autosómico. La frecuencia de portadores de la FA es 1:181 en la población general en Norteamérica y 1:93 en Israel [1]. Hay poblaciones específicas que tienen un efecto primario con mayores frecuencias de portadores (1 cada 100 o menos), por ejemplo, los judíos asquenazi (*FANCC* y *FANCD1/BRCA2*) [2, 3], los afrikáneres (*FANCA*) [4], los africanos subsaharianos (*FANCG*) [5], los gitanos españoles (*FANCA*) [6] y los asiáticos del sur, de la India y Pakistán (*FANCL*) [7]. El amplio espectro de la presentación de la enfermedad en personas con FA está fuertemente ligado a la relación entre las características clínicas de la enfermedad y la causa genética subyacente. El diagnóstico temprano y la caracterización de las variantes patogénicas específicas del paciente (históricamente conocidas como mutaciones) son de suma importancia, dado que esta información puede

influir en el manejo clínico del paciente, especialmente en los casos graves. En este capítulo se analiza la importancia del diagnóstico temprano y la función del asesoramiento genético y las pruebas citogenéticas y moleculares específicas que se utilizan para diagnosticar la FA. También se incluyen consideraciones de interpretación de la prueba para el diagnóstico preciso que pueden ayudar al manejo clínico y facilitar las pruebas apropiadas para los familiares.

Manifestaciones clínicas y evaluación del diagnóstico

La mayoría de los pacientes con anemia de Fanconi presentan manifestaciones desde el nacimiento o durante la infancia. La edad promedio del diagnóstico es de 7 años [8, 9], aunque generalmente es más temprano si el fenotipo clínico es más grave [10]. Es posible que las personas sin diferencias congénitas evidentes reciban el diagnóstico en la etapa adulta, a menos que presenten insuficiencia de la médula ósea (BMF) (consulte el Capítulo 3) o un tumor sólido (consulte los Capítulos 4 y 5).

Fenotipo físico

El fenotipo físico asociado con la FA es extremadamente heterogéneo y multiorgánico, pero puede ofrecer pistas para las pruebas y el diagnóstico temprano [9]. Las anomalías congénitas clásicas que se observan en pacientes con FA incluyen las descritas en la asociación VACTERL-H (del inglés, Vertebral, Anal, Cardíaco, Fístula traqueo-esofágica, Atresia esofágica, Renal, Extremidad superior e Hidrocefalia) [11]. En una revisión integral de la bibliografía de casos de FA, la proporción de pacientes con FA que cumplían los criterios para la asociación de VACTERL-H (presencia de al menos 3 de las 8 características comunes) fue del 12 % [12], que fue similar a los estudios anteriores (del 5 % al 30 %) [13, 14]. Otras anomalías frecuentes en la FA se agruparon recientemente con el acrónimo PHENOS (en inglés: pigmentación de la piel, cabeza pequeña, ojos pequeños, sistema nervioso, otología y baja estatura) [13]. En la revisión bibliográfica mencionada anteriormente, el 9 % de los pacientes con FA presentaban $\geq 4/6$ características de PHENOS [12]. Las anomalías más frecuentes descritas son baja estatura, cambios de pigmentación en la piel, deformaciones de las extremidades superiores, alteraciones de los genitales masculinos, microcefalia, manifestaciones oftalmológicas y renales [9]; todas, excepto las alteraciones genitales masculinas, están incluidas en VACTERL-H o PHENOS. Aunque la mayoría de los pacientes presentarán al menos una anomalía, entre el 25 % y el 40 % no presentarán ninguna, por lo que la ausencia de características anormales no descarta el diagnóstico [13, 14]. La información enumerada en la Tabla 1 sirve como guía para evaluar a un paciente cuyo aspecto sugiere un diagnóstico de la FA. Cualquier combinación de las anomalías enumeradas en la Tabla 1 debe elevar el nivel de sospecha de FA.

Tabla 1. Manifestaciones que son indicadores para la detección de anemia de Fanconi.

Órgano, sistema o característica	Anomalía
Estatura	Baja estatura
Cabeza	Microcefalia
Sistema nervioso central	Hipófisis pequeña e interrupción del tallo, Agenesia del cuerpo calloso, hipoplasia cerebelar, hidrocefalia, ventrículos dilatados, retraso del desarrollo
Ojos	Microftalmia, pliegues epicánticos, fisuras con forma de almendra, ptosis, estrabismo, cataratas
Otología	Pérdida de la audición (conductiva, sensorineural o mixta), orejas anormales, canal atrésico estrecho y pabellón auricular anormales
Rostro	Facies de la FA, cara triangular, micrognacia, mentón puntiagudo, hipoplasia de la línea media del rostro, parálisis del nervio facial, microsomnia, hipertelorismo, hipotelorismo, fisura palatina
Corazón	Conducto arterial permeable, defecto septal auricular, defecto septal ventricular, coartación aórtica, transposición visceral, tronco arterioso
Gastrointestinal	Fístula Traqueoesofágica Atresias: esofágica, duodenal, yeyunal Anomalías anales: ano imperforado o bifurcado Páncreas anular Rotación anómala intestinal
Renal	Riñón en herradura, ectópico, hipoplásico, displásico, ausente, hidronefrosis, hidrouréter
Genitales masculinos	Testículos no descendidos, pequeños o ausentes, microfalo, hipospadias, micropene, testículos ausentes, infertilidad
Genitales femeninos	Útero hipoplásico, ausente o bífido, disgenesia gonadal, ovarios pequeños, fístula rectovaginal, atresia vaginal, menarquia tardía, menopausia prematura, infertilidad
Extremidades superiores	Pulgar de la mano: ausente, hipoplásico, trifalángico, polidactilia Radio: ausente, hipoplásico Eminencia tenar: hipoplásica, ausente Otros: ausencia del primer metacarpiano, clinodactilia Cúbito: corto, displásico
Extremidades inferiores	Caderas: dislocación/displasia congénita, rotación anómala Pies: sindactilia de los dedos, dedos anormales, pie equinovaro
Vertebral	Telaraña, hemivértebras, Klippel-Feil, escoliosis, cifosis, aplasia coccígea
Piel	Manchas café con leche, hipopigmentación o hiperpigmentación generalizada
Insuficiencia de la médula ósea	Anemia, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico
Leucemia	Principalmente leucemia mieloide aguda
Carcinoma escamocelular	Cabeza y cuello, esófago, zona anogenital (incluida la vulva, piel)
Otros tipos de cáncer	Carcinoma basocelular cutáneo, meduloblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, cáncer de mama, cáncer de pulmón

Pruebas de diagnóstico

Todo médico que sospecha que un paciente puede tener FA debe referirlo a un hematólogo o genetista clínico o asesor genético que pueda coordinar una prueba de diagnóstico.

Todos los laboratorios que participan en las pruebas (tanto los laboratorios citogenéticos como los moleculares) deben contar con la acreditación de un ente regulador reconocido y estar certificados para realizar las pruebas de la FA en el manejo clínico. Los entes de acreditación reconocidos en Estados Unidos, Canadá y Europa son los siguientes:

Estados Unidos

- Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) y College of American Pathologists (CAP) ofrecen certificación y acreditación de laboratorios.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) ofrece pautas detalladas para las pruebas citogenéticas y la interpretación de los resultados de la prueba genética [15].

Canadá

- Ontario Laboratory Accreditation y Canadian College of Medical Genetics (CCMG) proveen pautas y supervisión de laboratorios, respectivamente.

Europa

- Belgian Accreditation Council (BELAC), French Accreditation Committee (COFRAC), Deutsche Akkreditierungsstelle (DAKKS), Swiss Accreditation Service (SAS) y United Kingdom Accreditation Service (UKAS) ofrecen servicios de acreditación.

Como las pruebas de la FA son muy especializadas, sobre todo para evaluar la fragilidad cromosómica en respuesta al daño del ADN, solo laboratorios con amplia experiencia deben llevar a cabo estas pruebas.

Los procedimientos de pruebas recomendados se describen en el diagrama de flujo de la Figura 1. El diagrama presenta un algoritmo potencial para las pruebas, a partir de la fragilidad cromosómica, seguidas de una evaluación molecular. No obstante, como cada vez se utilizan más las pruebas genéticas como una prueba diagnóstica de primera instancia para los recién nacidos y los pacientes pediátricos con anomalías congénitas múltiples, el orden de las pruebas en estos casos se puede invertir. Un dato importante es que las pruebas de fragilidad cromosómica y de genética de la línea germinal (que se describen en las siguientes secciones) deben aplicarse a cada paciente para obtener un diagnóstico preciso.

Prueba de fragilidad cromosómica en linfocitos de sangre periférica

La prueba de fragilidad cromosómica es la primera prueba que se debe realizar a una persona con presunta FA. Este ensayo se realiza en un laboratorio citogenético clínico, generalmente con una muestra de sangre periférica del paciente. Los linfocitos aislados de la muestra de sangre se tratan con agentes de unión cruzada de ADN. Los más usados para las pruebas de FA son el diepoxibutano (diepoxybutane, DEB) y la mitomicina C (mitomycin C, MMC), y los cromosomas se examinan en busca de indicios de fragilidad cromosómica

[16, 17]. En las células de las personas que no padecen FA, se detectan relativamente menos fragilidad cromosómica u otras redistribuciones. En contraste, las células de los pacientes con FA suelen mostrar múltiples fragilidades cromosómicas y redistribuciones por célula, incluidas las redistribuciones complejas como las figuras radiales. Como se detalla en las pautas del American College of Medical Genetics and Genomics para laboratorios citogenéticos [18], en el reporte de los resultados de la prueba se deben incluir las tasas de fragilidades y redistribución, así como la distribución de la fragilidad cromosómica entre las células o la cantidad promedio de aberraciones por célula con y sin figuras radiales. Además, todas las pruebas deben incluir al menos dos cultivos independientes (p. ej., muestras tratadas con concentraciones distintas de MMC o una muestra tratada con MMC y la segunda con DEB, u otra combinación pertinente) para mostrar que los resultados son confiables. Dado que algunas muestras de los pacientes tendrán recuentos sanguíneos de glóbulos blancos muy bajos, tal vez no sea posible coordinar dos cultivos para una prueba determinada. En dichos casos, se debe obtener una segunda muestra del paciente, si es posible, para confirmar los hallazgos obtenidos del primer cultivo.

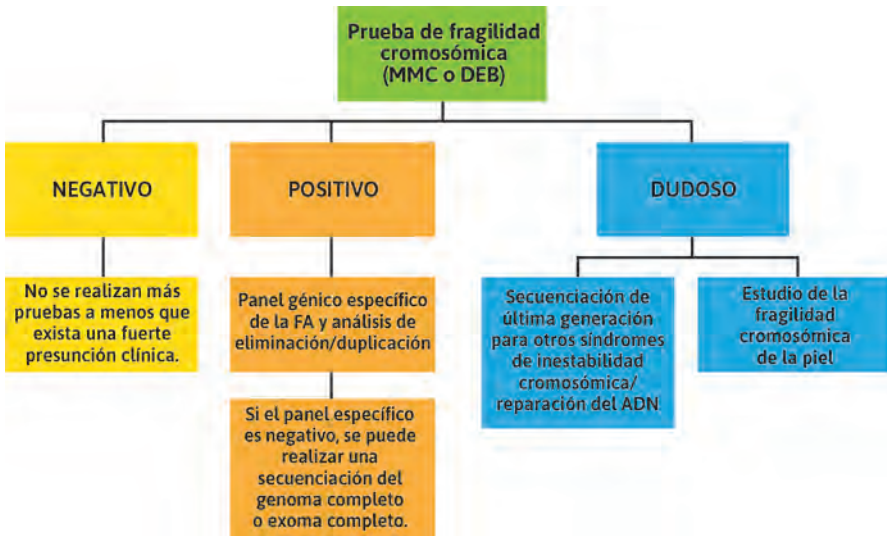


Figura 1. Esquema que representa un algoritmo sugerido para las pruebas de la anemia de Fanconi.

La prueba de referencia para diagnosticar la FA es la prueba de fragilidad cromosómica (CBT) usando agentes de uniones cruzadas del ADN, como la MMC y el DEB (recuadro naranja). Si un paciente da negativo en la CBT (recuadros verdes), no se necesitan más pruebas, a menos que haya una sospecha clínica fuerte. En este caso, se debe realizar una CBT en una célula cutánea. Si en la CBT se obtiene un resultado positivo (recuadros amarillos), se debe realizar un panel génico de la FA específico. Si el panel específico es negativo, se puede realizar una secuenciación del genoma completo o exoma completo. En el caso de resultados ambiguos o inconclusos (recuadros azules), se requerirá efectuar

una secuenciación de última generación para detectar variantes que causan otros síndromes de inestabilidad cromosómica o una CBT cutánea para confirmar la FA.

El laboratorio también debe medir la fragilidad cromosómica inicial mediante la evaluación de las células que no han sido tratadas con MMC o DEB. Las mediciones de la fragilidad inicial pueden variar de forma marcada entre los pacientes con distintas variantes de FA. Por ejemplo, los pacientes con variantes en los genes *FANCD1/BRCA2* o *FANCN/PALB2* tienen niveles muy altos de fragilidad inicial y constelaciones inusuales de anomalías en comparación con otros grupos de pacientes con FA [19]. La fragilidad inicial también puede ayudar al diagnóstico diferencial de otros trastornos de inestabilidad cromosómica que muestran tipos específicos de anomalías cromosómicas, como redistribuciones de cromosomas 7 o 14, que suelen ocurrir en la ataxia-telangiectasia y el síndrome de rotura de Nijmegen, redistribuciones teloméricas, que generalmente ocurren en la disqueratosis congénita y la separación de centrómero prematura, que son características del síndrome de Roberts y el síndrome de rotura de Varsovia [20-25]. Por último, si la rotura se evalúa en las preparaciones cromosómicas de banda G, será posible descartar anomalías cromosómicas constitutivas que pueden proveer un diagnóstico alternativo para los hallazgos clínicos del paciente. Este último se ha documentado en aproximadamente el 1 % o 2 % de los pacientes derivados para descartar la FA.

Análisis del ciclo celular en linfocitos de sangre periférica

El análisis de la fragilidad cromosómica inducida por la mitomicina C o el DEB es la prueba de referencia más frecuente para diagnosticar la FA. Sin embargo, pocos laboratorios miden la cinética del ciclo celular, en vez de la fragilidad cromosómica, en linfocitos de sangre periférica tratados con agentes mitogénicos y de unión cruzada del ADN [26, 27]. Los linfocitos normales que no presentan ningún daño en el ADN avanzan en todas las etapas normales del ciclo celular sin retrasos significativos. Sin embargo, las células que tienen daño del ADN se detienen en la fase S/G2 del ciclo para reparar el daño antes de avanzar a la fase M. Como las células de la FA tienen más daño sin reparar después del tratamiento con agentes de unión cruzada del ADN, un porcentaje más alto de células (por lo general, del 40 % o más) de pacientes con FA se detiene durante la fase S/G2 en comparación con las células de las personas sanas. Algunos laboratorios pueden usar el análisis de ciclo celular en conjunto con una prueba de fragilidad cromosómica para fines de la investigación. Si bien este análisis actualmente no se utiliza en el entorno clínico, se deben aplicar los principios y el diagrama de flujo delineados para la prueba de fragilidad cromosómica. Los resultados positivos, negativos y ambiguos se deben seguir como se describió para la prueba de fragilidad cromosómica delineada en la Figura 1.

Interpretación de los resultados de la prueba de fragilidad cromosómica

Si bien la fragilidad cromosómica se considera la referencia para diagnosticar la FA, todavía existe la posibilidad de que un resultado de la prueba sea un “falso positivo” (la prueba es positiva, pero el paciente no tiene FA) o un “falso negativo” (la prueba arroja un resultado negativo, pero el paciente tiene FA). Es fundamental para la

interpretación de sus resultados que el laboratorio establezca rangos de controles positivos y negativos. Para fijar estos rangos, el laboratorio debe haber probado a una cantidad suficiente de pacientes (generalmente 30 o más) con un diagnóstico confirmado de la FA. Las situaciones que pueden arrojar un resultado falso negativo o falso positivo de la prueba se describen en las siguientes secciones.

Resultado positivo de la prueba

Se considera que un paciente dio positivo en la prueba de FA si los linfocitos muestran un aumento marcado de fragilidad y redistribución cromosómicas después del tratamiento con MMC o DEB en comparación con la fragilidad inicial. Generalmente, más del 90 % de las células en metafase examinadas en el cultivo que se trató con MMC o DEB de una persona con FA muestra aumento de la fragilidad, y las tasas y los tipos de fragilidad observadas tienen valores dentro del rango de FA establecido por el laboratorio. Después de un resultado positivo, un asesor genético puede ayudar a coordinar el seguimiento necesario. Cabe mencionar que se deben realizar pruebas de seguimiento para identificar la variante patogénica del paciente usando los métodos moleculares que se describen en este capítulo.

En algunos casos, se puede sospechar un diagnóstico de la FA solo después de que el paciente recibe un diagnóstico de cáncer, como leucemia o un tumor sólido. El médico puede sospechar FA porque el paciente presenta efectos secundarios graves derivados de la terapia que se administra para tratar el cáncer. Se justifica evaluar la prueba de rotura cromosómica de MMC y DEB.

Resultado negativo de la prueba

Se considera que un resultado de la prueba es negativo si las células de metafase del cultivo tratado con MMC o DEB no muestran un aumento de fragilidad o redistribución cromosómicas, y si las tasas de la fragilidad observada tienen valores dentro del rango normal establecido por el laboratorio. Si la prueba de fragilidad cromosómica es negativa y la evidencia clínica de que el paciente puede tener FA es débil, no se requieren más estudios. Por el contrario, si la prueba de fragilidad cromosómica es negativa, pero hay evidencias clínicas claras de que el paciente puede tener FA, se debe realizar una prueba de fibroblasto cutánea para descartar la posibilidad de mosaicismo somático, como se describe a continuación. Además, hay varios trastornos que presentan algunas características clínicas en común con la FA y están asociados con alguna forma de inestabilidad cromosómica [20-25]. Por consiguiente, los pacientes que reciben un resultado negativo en la prueba de fragilidad cromosómica deben ser evaluados por un servicio de genética clínica, dado que se pueden justificar pruebas genéticas adicionales.

Resultado ambiguo de la prueba

Se considera que los resultados de la prueba son ambiguos, o inconclusos, si el porcentaje de células que muestran características de fragilidad cromosómica de la FA es inferior a lo que el laboratorio suele observar para la FA, o si hay más fragilidad, pero los tipos de dicha fragilidad no son característicos de la FA. La cantidad promedio de fragilidad por célula puede arrojar un valor mayor al límite superior del rango de control normal, pero menor al límite inferior del rango de FA del laboratorio. Las causas subyacentes de los

resultados inconclusos son mosaicismo en las células de la sangre periférica del paciente, alteraciones hipomórficas y la posibilidad de que el paciente sufra de otra condición distinta a la FA cuya manifestación sea el aumento de la fragilidad cromosómica.

Mosaicismo en las células de sangre periférica

El mosaicismo somático puede ocurrir en los linfocitos T y las células madre hematopoyéticas debido a la inversión de una variante heredada en un gen de la FA. Se debe realizar una prueba para detectar el mosaicismo en caso de que exista evidencia clínica sólida que demuestre que el paciente sufre de FA, pero los resultados de la prueba de fragilidad cromosómica de la sangre periférica se reportaron como negativos o ambiguos. El mosaicismo se puede diagnosticar enviando una muestra de la piel del paciente, obtenida mediante biopsia cutánea, a un laboratorio citogenético clínico certificado, que puede realizar la prueba de fragilidad cromosómica con MMC/DEB en las células de fibroblasto. El diagnóstico de la FA se puede confirmar mediante una prueba de fragilidad cromosómica que revela un aumento de rotura en los fibroblastos, con los tipos de fragilidades y redistribuciones característicos de la FA. Aproximadamente entre el 10 % y el 20 % de los pacientes con FA presentan una forma de mosaicismo en el que los cultivos de fibroblastos muestran un aumento de fragilidad, mientras que los linfocitos no. El porcentaje de células normales en la sangre de estos pacientes puede variar de menos del 50 % al 100 %. Con el tiempo, el paciente que tiene un porcentaje bajo de células normales puede presentar un porcentaje alto de células normales, y este proceso se puede asociar con la mejora espontánea de los recuentos sanguíneos del paciente. Sin embargo, el mosaicismo medido en los linfocitos de la sangre periférica tal vez no refleje mosaicismo en las células de la médula ósea. Esto significa que un paciente con un alto porcentaje de células normales en los linfocitos analizados tal vez no tenga (o tenga un porcentaje muy bajo de) células normales en la médula ósea. Dado que las células de la médula ósea participan en el desarrollo de la leucemia, su estado no debe generalizarse a partir de los resultados de los linfocitos. No es posible probar directamente las células de la médula ósea usando las mismas pruebas de fragilidad cromosómica que para los linfocitos; por lo tanto, sigue siendo incierto si la evolución clínica de la enfermedad se verá alterada en los pacientes que tienen células normales en la sangre periférica. Cabe mencionar que el mosaicismo (ya sea en la sangre o en la médula ósea) no protege a la persona de desarrollar anomalías cromosómicas clonales en la población de células que retienen las variantes genéticas de la FA, lo que puede derivar en la formación de tumores malignos hematológicos. Además, el mosaicismo en la sangre o en la médula ósea tampoco protege contra la aparición de tumores sólidos.

Pruebas genéticas de la línea germinal

Si los resultados de la prueba de fragilidad cromosómica son positivos, se debe realizar una prueba genética para identificar las variantes específicas que causan la FA. La prueba genética permite un diagnóstico preciso y mejora el manejo clínico de las personas con manifestaciones genotípicas/fenotípicas anticipadas y de los familiares que son

portadores heterocigóticos de las variantes genéticas de la FA que confieren un riesgo más alto de presentar tumores malignos (consulte la sección Riesgo de cáncer del portador en este capítulo). Además, el análisis genético es útil para la prueba de detección de preconcepción, el diagnóstico prenatal y el diagnóstico genético previo a la implantación (consulte el Capítulo 7).

Secuenciación de última generación

Hasta hace poco tiempo, una prueba genética conocida como análisis complementario era el método principal disponible para determinar qué genes *FANC* estaban alterados en un paciente determinado. Sin embargo, el análisis complementario requiere mucha mano de obra, es costoso y lleva tiempo. En la última década, el desarrollo y la expansión de las tecnologías de secuenciación de última generación (next generation sequencing, NGS), también referidas como secuenciación paralela masiva o prueba múltiple, han transformado el campo de las pruebas genéticas porque permiten un análisis detallado de varios genes en simultáneo. Tras un resultado positivo en la prueba de fragilidad cromosómica, se debe ofrecer la prueba de panel de NGS para los genes de la FA disponibles a nivel clínico como la etapa siguiente de prueba.

Los laboratorios clínicos han evolucionado para ofrecer dos tipos de pruebas de panel: paneles dedicados (genes preseleccionados por el laboratorio asociados con un fenotipo de paciente) y paneles personalizados (selección personal de los genes deseados de una lista larga). Cuando se selecciona un panel, es importante considerar si la prueba se ha diseñado para abordar los puntos críticos de las variantes o regiones genéticas conocidas por las dificultades de reporte. Por ejemplo, se sabe que el gen *FANCD2* tiene dos pseudogenes que pueden complicar la precisión y la interpretación de las pruebas [28, 29]. Debido al rápido avance del conocimiento sobre la FA, muchos laboratorios todavía no han podido agregar a sus paneles los genes de la FA que se han descubierto más recientemente. Por ende, la mayoría de los paneles que están disponibles actualmente evalúan solo un subconjunto de los 23 genes conocidos de la FA [30, 31].

Además de la secuenciación, las pruebas siempre deben incluir un análisis del número de copia que identifique las eliminaciones, duplicaciones e inserciones importantes [32]. Este paso es fundamental dado que el 35 % de los pacientes con FA presentan eliminaciones importantes que representan el 18 % de todas las variantes patogénicas de la FA [33]. Debido a la tasa alta de variantes del número de copias, las técnicas que pueden detectar las eliminaciones, duplicaciones e inserciones genéticas, como la hibridación genómica comparativa por matriz (array comparative genomic hybridization, aCGH), la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) o el análisis del número de copia con NGS, son una parte importante del proceso de pruebas genéticas y se debe determinar si este tipo de evaluación está incluida en la plataforma de prueba elegida. Las variantes del número de copias (CNV) se pueden realizar en tándem con una prueba de panel o como una prueba de reflejo. En los casos en que se cuestione el diagnóstico de la FA, se pueden considerar paneles más amplios que se dirijan a un fenotipo específico como la insuficiencia de la médula ósea o síndrome mielodisplásico (myelodysplastic syndrome, MDS)/leucemia

mieloide aguda (acute myeloid leukemia, AML). Los paneles amplios generalmente no comprenden cada uno de los síndromes que analizan, por lo que sigue siendo preferible un panel específico cuando se considera probable el diagnóstico de la FA.

Secuenciación del genoma completo y del exoma completo

La secuenciación del exoma completo (whole exome sequencing, WES) es un enfoque de NGS que es más amplio que la secuenciación de paneles génicos específicos. Esta técnica apunta a secuenciar todos los exones y sitios de unión de todos los genes conocidos, que representan aproximadamente el 2 % del genoma humano. Una aplicación de NGS aún más amplia es la secuenciación del genoma completo (whole genome sequencing, WGS), que analiza todo el genoma humano. Recientemente se ha puesto a disposición la WGS clínica; no obstante, el análisis sigue enfocándose en gran medida en los exones y los sitios de unión, ya que la capacidad para interpretar el impacto de las variantes fuera de esas regiones es aún limitada. El alto costo de esas pruebas actualmente impide que sea una herramienta de prueba de primera línea. Puede justificarse el uso de la WES en el caso de una persona con diagnóstico de la FA con base en una prueba de fragilidad cromosómica positiva, pero sin variantes causales identificadas en una prueba de panel de FA dedicada.

Los paneles específicos pueden identificar variantes nuevas dentro de los genes de la FA conocidos, pero solo pruebas como la WES o la WGS pueden identificar genes de FA nuevos, ya que evalúan regiones del genoma y más allá. [29]. Además, la WGS examina regiones dentro de los genes conocidos de la FA que tal vez no cubren otros métodos, como variantes intrónicas profundas o promotoras y, por lo tanto, podría detectar variantes nuevas en los genes clásicos de la FA. Aunque la WES y la WGS son beneficiosas para detectar variantes en un área más grande del genoma en comparación con las pruebas de panel, estos métodos no están exentos de riesgos y limitaciones (consulte la Tabla 2). Fundamentalmente, la WES/WGS pueden identificar un mayor número de variantes de significancia incierta y crear dilemas éticos en caso de hallazgos no relacionados con el fenotipo del paciente [29, 34]. Estos aspectos deben presentarse con anticipación al paciente a la familia. Los asesores genéticos tienen experiencia en la realización de conversaciones sobre consentimiento informado y en el pedido de pruebas de secuenciación amplia como la WES/WGS. Pueden ayudar con la interpretación de los resultados y deben participar en las discusiones sobre los resultados con los médicos y las familias.

Cada ensayo ofrece diferentes ventajas y limitaciones. La Tabla 2 proporciona una descripción general de los beneficios y las limitaciones para los paneles génicos específicos, la secuenciación WES y WGS.

Tabla 2. Beneficios y limitaciones de las plataformas actuales de secuenciación de última generación.

Plataforma	Beneficios	Riesgos/limitaciones
Panel génico específico	<ul style="list-style-type: none"> • Los genes clínicamente disponibles asociados con el fenotipo de un paciente se analizan en una única prueba. • Se pueden tratar ciertas regiones en particular para recolectar datos precisos de puntos críticos de variantes/mutaciones conocidos y desafíos de secuenciación, p. ej., pseudogenes FANCD2. • Tiempo de respuesta rápido y opción de costo inferior. 	<ul style="list-style-type: none"> • No detectará eliminaciones/duplicaciones mayores si no se incluye el análisis del número de copias. También es probable que no detecte variantes que sean intrónicas profundas o en el promotor de un gen. • Se pueden identificar variantes de significancia incierta. • Es posible el descubrimiento accidental de un riesgo de cáncer hereditario en la familia que no se asocia con el diagnóstico de FA subyacente.
Secuenciación del exoma completo (WES)	<ul style="list-style-type: none"> • Todas las regiones de codificación (exones) del genoma se someten a secuenciación en una única prueba. • Puede proporcionar valor para los pacientes a quienes no se les identificaron variantes causales por medio de pruebas de panel específico (puede ofrecer la posibilidad de descubrir genes a través de la investigación). • La WES puede proporcionar información en el caso de condiciones distintas de la FA si el diagnóstico es incierto y si tales condiciones tienen un manejo clínico específico. 	<ul style="list-style-type: none"> • No puede detectar eliminaciones/duplicaciones importantes o cambios estructurales como translocaciones e inversiones, distinguir regiones pseudogénicas o detectar variantes intrónicas profundas. En general, la cobertura es menor y algunos exones no se analizan de manera efectiva. • Puede descubrir hallazgos no relacionados con el diagnóstico del paciente, con la posibilidad de detectar un mayor número de variantes inciertas que las pruebas de panel. • Es más costoso que las pruebas del panel y el tiempo de respuesta es lento.
Secuenciación del genoma completo (WGS)	<ul style="list-style-type: none"> • Todas las regiones de codificación y no codificación (exones e intrones) del genoma se someten a secuenciación en una única prueba. • Puede proporcionar valor para los pacientes a quienes no se les identificaron variantes causales por medio de pruebas de panel específico o WES (puede ofrecer la posibilidad de descubrir genes a través de la investigación). • La WGS puede proporcionar información en el caso de condiciones distintas de la FA si el diagnóstico es incierto y si tales condiciones tienen un manejo clínico específico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aún afloran las normas de lo que definirá un genoma clínico. El costo de los ensayos, el tiempo de respuesta y la interpretación de las variantes todavía están sujetos a un mayor refinamiento para que sean clínicamente relevantes.

Consideraciones especiales con las pruebas genéticas

Discriminación genética

El temor a la discriminación es una preocupación en común de los pacientes cuando se consideran las pruebas genéticas. La discriminación genética se produce cuando las personas reciben un trato diferente porque tienen una variante genética que aumenta el riesgo de padecer una condición hereditaria. La Ley de No Discriminación por Información Genética (Genetic Information Nondiscrimination Act, GINA) es una ley federal de los EE. UU. diseñada para proteger a las personas contra la discriminación de los seguros médicos y del empleo. La GINA no protege contra esta discriminación con otras formas de seguro tales como el de vida, de discapacidad o seguro de atención a largo plazo.

Interpretación de las variantes

Un desafío importante en la interpretación de las pruebas genéticas es la identificación de variantes de significancia desconocida (unknown significance, VUS). Una VUS es una alteración del ADN que se relaciona de forma incierta con la enfermedad. Aunque se puede esperar una variación saludable en el genoma humano, cuanto más se analiza el genoma de una persona, más posibilidades existen de que se encuentren alteraciones de secuencia que sean nuevas y difíciles de interpretar. El American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) ha recomendado el uso de un sistema de clasificación estándar con el fin de crear un lenguaje común para la interpretación de variantes [35]. Con base en criterios específicos, un cambio de secuencia puede caracterizarse en términos de su relación con la enfermedad como uno de los siguientes: patogénico, probablemente patogénico, VUS, probablemente benigno o benigno. Aunque los resultados patogénicos y probablemente patogénicos a menudo son suficientes para proporcionar un diagnóstico genético, los hallazgos de la VUS deben interpretarse con cautela. Se debe alentar a las familias para que mantengan el contacto con su equipo de genética anualmente con el fin de obtener actualizaciones sobre la interpretación de su(s) variante(s) específica(s) e ingresar a estudios de investigación que puedan evaluar la patogenicidad.

Confirmación de las variantes

Aunque las plataformas de secuenciación pueden detectar la presencia de variantes genómicas, pueden detectar o no la "fase". Fase se refiere al posicionamiento de las variantes que afectan el mismo gen. Las variantes *en cis* se encuentran juntas en la misma copia de un gen dado mientras que las variantes *en trans* están situadas en copias opuestas del mismo gen. Por consiguiente, para confirmar un diagnóstico de FA autosómico recesivo, se deben ofrecer pruebas parentales con el fin de confirmar que las variantes se posicionan *en trans*.

Hallazgos secundarios

A medida que aumenta el número de genes en el análisis, también aumenta la posibilidad de identificar otros hallazgos que pueden estar relacionados o no con el objetivo de las pruebas. Además de identificar la causa genética subyacente de la FA de una persona, los paneles más amplios, WES y WGS, también pueden revelar una variante en un gen vinculado a otros riesgos para la salud. En este caso, la variante no anticipada se llama hallazgo secundario. Por

ejemplo, las pruebas pueden detectar dos variantes para el gen *FANCA* que explican el fenotipo de FA del paciente y además pueden identificar una única variante patogénica *BRCA2* asociada con el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. Los pacientes (o sus padres o tutores en el caso de los niños) deben recibir información sobre esta posibilidad anticipadamente. En el caso de la WES y la WGS, el ACMG ha recopilado una lista específica de genes para los que se recomienda reportar los hallazgos secundarios [36]. Como componente crítico para el reconocimiento del derecho de un paciente a “no saber”, es importante revisar la oportunidad de optar por no recibir hallazgos secundarios durante una conversación sobre consentimiento informado en el caso de la WES y la WGS.

Resultados negativos de las pruebas moleculares

Los resultados negativos de las pruebas moleculares deben interpretarse con cautela en el caso de una persona con una prueba de fragilidad cromosómica dentro del rango de la FA. Una explicación de un resultado negativo es la presencia de una o más variantes en un gen *FANCA* no descubierto o de un tipo de variante en un gen que no puede identificarse con la tecnología actual; otra posibilidad es el mosaicismo somático [37, 38]. Se puede considerar el análisis de un tipo de muestra alternativo (como los fibroblastos) en personas que presentan un fenotipo de FA y estudios genéticos negativos en la sangre periférica.

Análisis de la insuficiencia de la médula ósea para detectar una variación genética somática

Análisis del bandeo G cromosómico

Luego del diagnóstico de la FA, se debe analizar un estudio citogenético de las células de la médula ósea del paciente utilizando la metodología estándar de bandeo G. El propósito de esos estudios son investigar la presencia de un clon con anomalías cromosómicas adquiridas y, si están presentes, caracterizar las anomalías observadas. La identificación de un clon, que por definición implica la presencia de las mismas anomalías cromosómicas numéricas o estructurales en múltiples células, es una indicación de un proceso hematológico anormal. Los hallazgos citogenéticos deben interpretarse dentro del contexto de los hallazgos clínicos, los hallazgos morfológicos de la médula ósea provenientes del examen hematopatológico y la inmunofenotipificación. También es importante destacar que las células de los pacientes con FA muestran inestabilidad cromosómica, y es probable que algunas células desarrollen anomalías no clonales y aleatorias. El laboratorio clínico que realiza el análisis cromosómico debe tener experiencia en citogenética del cáncer, estar familiarizado con la FA y los tipos de anomalías asociadas con el trastorno, y poder distinguir las anomalías no clonales (que se limitan a células individuales y que no representan una enfermedad emergente) de las anomalías clonales (que pueden indicar el desarrollo de una condición premaligna o maligna).

Anomalías clonales

El síndrome mielodisplásico (Myelodysplastic syndrome, MDS), la leucemia mieloide aguda (acute myeloid leukemia, AML) y otros tumores malignos hematológicos están asociados con anomalías clonales; por lo tanto, la observación de una anomalía clonal puede indicar la aparición de neoplasias o de una condición precancerosa. Algunas anomalías clonales en pacientes con FA pueden continuar durante un largo tiempo sin provocar consecuencias adversas; se ha reconocido que otras se asocian con una progresión más rápida o una enfermedad más agresiva. En ambos casos, la evolución clonal y la expansión clonal se relacionan frecuentemente con la progresión de la enfermedad. Si no se observan anomalías clonales en la médula ósea del paciente, entonces el análisis de bandeos G debe repetirse anualmente. Si se observan, deben realizarse análisis de seguimiento más de una vez al año para monitorear el comportamiento del clon y evaluar la evolución o expansión. Para interpretar completamente los resultados del análisis de cromosomas de la médula ósea, un hematopatólogo debe proporcionar una evaluación morfológica y debe utilizarse citometría de flujo e inmunofenotipificación para dar una caracterización adicional de las células anormales.

Se pueden encontrar anomalías cromosómicas clonales recurrentes en pacientes con MDS, AML y otros cánceres (consulte el Capítulo 3). Ciertas anomalías cromosómicas tienen lugar más frecuentemente en pacientes con FA, incluida la obtención de material del brazo largo del cromosoma 1 (1qG), la obtención de material del brazo largo del cromosoma 3 (3qG) y la pérdida del cromosoma 7 (7L). Estas anomalías pueden producirse solas o en combinación entre sí, o con otras anomalías que afectan otros cromosomas [39-43]. En un estudio se encontró que las obtenciones de los brazos largos de los cromosomas 1 y 3, y la pérdida del cromosoma 7 representaron el 75 % de las anomalías clonales observadas en pacientes con FA [39]. El hallazgo de la obtención de 3q, en particular, es específico de la FA, y se asocia a menudo con la evolución citogenética que incluye la monosomía 7 y provoca el MDS. En realidad, el descubrimiento de una obtención de 3q en un paciente con MDS o AML aparente de novo debería motivar la recomendación de un análisis de fragilidad.

Hibridación fluorescente in situ

Ya que una anomalía clonal determinada, como la obtención del brazo largo del cromosoma 3, a menudo está incrustada dentro de una anomalía estructural más compleja (por ejemplo, una cantidad muy pequeña de material de 3q puede trasladarse a otro cromosoma), puede ser difícil de caracterizar con precisión utilizando solo bandeos G. En esos casos, la hibridación fluorescente in situ (FISH), que emplea una región cromosómica marcada con fluorescencia o sondeos específicos de genes, puede ser una incorporación muy informativa al análisis de cromosomas con bandeos G. Sin el uso de FISH pueden pasarse completamente por alto otras anomalías sutiles. Mientras que los bandeos G analizan todos los cromosomas en busca de anomalías, el análisis FISH, por lo general, estudia las células en búsqueda de un pequeño conjunto de anomalías especificadas previamente. Además, los bandeos G se limitan a las células divisorias y es bastante trabajoso, lo que limita el número de células analizadas en general. Por otro lado, se puede utilizar el análisis FISH para examinar rápidamente más de 100 células. Por consiguiente, las dos técnicas de bandeos G y FISH se complementan. Como

La obtención de 1q (1qG) o 3q (3qG) y la pérdida de 7 (7L) abarcan la mayoría de las anomalías clonales observadas en las células de pacientes con FA, se recomienda que, además del análisis de bandejo G de 20 células en metafase, se realice un análisis por FISH de 100 a 200 células en interfase para detectar la presencia de nivel bajo de un clon que albergue una de estas tres anomalías. Algunos laboratorios utilizan el análisis por FISH para un mayor número de regiones involucradas en el MDS y la AML (p. ej., 5q, 20q) en pacientes con y sin FA. Esos paneles FISH se pueden aplicar a la sangre periférica no estimulada o a la médula ósea. Aún no se ha establecido claramente la concordancia entre los resultados del FISH en sangre y en la médula ósea en pacientes con FA; sin embargo, algunos médicos y laboratorios han comenzado a realizar análisis por FISH en muestras de sangre periférica que se recolectan en puntos temporales entre las pruebas anuales programadas de la médula ósea. Este estudio de intervención sanguínea por FISH se está realizando como medio no invasivo de monitoreo, con mayor frecuencia, para detectar la aparición de un clon anormal con 1qG, 3qG o 7L.

Pruebas de micromatriz genómica

La prueba de micromatriz genómica es una técnica relativamente reciente que se ha convertido en una herramienta importante para los laboratorios citogenéticos o moleculares. Las técnicas de micromatriz, como la hibridación comparativa por matriz o el análisis de polimorfismos de un solo nucleótido, pueden identificar regiones de pérdida u obtención cromosómicas que pueden ser demasiado pequeñas, demasiado ambiguas en el patrón de bandejo o demasiado complejas para ser identificadas por medio de técnicas de bandejo cromosómico convencionales. A veces, hay tantas anomalías en una sola célula que una anomalía específica básicamente está oculta. Las técnicas de micromatriz son altamente sensibles para detectar e identificar el origen de las regiones de pérdida y obtención cromosómicas. Por ejemplo, las técnicas de micromatriz pueden detectar y caracterizar rápidamente la presencia de una anomalía 3qG y brindar información específica sobre los límites de la región que se obtiene. Sin embargo, la limitación de esta técnica es que la anomalía clonal debe estar presente en un porcentaje lo suficientemente alto de células (generalmente superior al 10 %) como para ser detectada. A diferencia de los análisis por FISH y de los bandeos G convencionales, el análisis de micromatriz no proporciona información sobre células individuales, sino que brinda resultados con base en la población total de células que sirven de muestra. No obstante, debido a la gran disponibilidad de pruebas de micromatriz en la actualidad, se recomienda el análisis por micromatriz en el caso de un resultado cromosómico complejo de la médula ósea.

Asociaciones del fenotipo/genotipo en la anemia de Fanconi

La anemia de Fanconi es una enfermedad genética y clínicamente heterogénea. En algunos casos, conocer el gen y la(s) variante(s) específica(s) puede ser un componente fundamental para identificar el posible riesgo y tratar de comprender la evolución clínica. El manejo médico de la mayoría de las personas con FA será de acuerdo con su

presentación clínica. Sin embargo, para las personas que manifiestan variantes en genes que tienen fenotipos alterados, es esencial la identificación del genotipo para el manejo médico adecuado y a los fines de pronóstico, en particular porque los genes con fenotipos del tipo FA pueden excluir los síntomas clásicos de la FA. Es importante reconocer que la información del genotipo/fenotipo a menudo se basa en un número limitado de casos y que se han observado valores atípicos del fenotipo tradicional. A continuación, se incluyen diversas variantes de la FA para las que se dispone de información suficiente.

FANCA

En un estudio se reportó que las personas que manifiestan variantes nulas homocigotas en el gen *FANCA* desarrollan anemia a una edad más temprana y tienen una mayor incidencia de leucemia que las personas que manifiestan variantes para el *FANCA* de función residual [44]. Sin embargo, en un análisis aparte se reveló que la edad de aparición de la anemia y de incidencia de leucemia no se alteró en pacientes con variantes para el *FANCA* nulas homocigotas o en pacientes que expresan una forma anormal de la proteína [45]. Las variantes específicas pueden ayudar a pronosticar el fenotipo, como las variantes p.His913Pro y p.Arg951Gln/Trp que se han asociado con una aparición tardía de la enfermedad y una progresión hematológica lenta [46].

FANCB

Los hombres con una variante truncada en el gen *FANCB* presentan a menudo hallazgos obvios que concuerdan con VACTERL-H [47], aunque se ha reportado un fenotipo más leve en pacientes con variantes con cambio de sentido o mosaicismo somático [48, 49]. Las mujeres portadoras del gen *FANCB* no parecen tener hallazgos de enfermedad asociados [50].

FANCC

En el Registro Internacional de la Anemia de Fanconi (International Fanconi Anemia Registry, IFAR) se señaló que las personas con variantes en *FANCC* tuvieron una edad más temprana de aparición de insuficiencia de la médula ósea y una menor supervivencia en comparación con las personas que manifestaron variantes *FANCA* o *FANCG* [51]. Este hallazgo no fue reportado por el Grupo Europeo de Investigación de la FA, que describió la evolución hematológica menos grave y menos anomalías somáticas en el grupo *FANCC* en comparación con el *FANCA* y *FANCG* [44]. Se han asociado múltiples variantes en el gen *FANCC* con fenotipos específicos. Las variantes ubicadas en una región del gen conocida como exón 15 (históricamente exón 14) se han asociado con el desarrollo de anomalías sanguíneas a una edad más temprana, más anomalías congénitas y una menor supervivencia en comparación con las personas que tienen variantes en el exón 2 (históricamente exón 1) [51, 52]. Además, la variante c.456+4A>T (anteriormente conocida como IVS4+4A>T) se asoció con una presentación de la enfermedad más grave en judíos asquenazi [52, 53]. Sin embargo, esta variante se ha reportado en otras poblaciones [54, 55] y quizás no se asocie con un fenotipo grave en ciertos grupos [56]. Diversos estudios sugieren que la variante fundadora c.67delG (anteriormente conocida como 322delG) se asocia con síntomas más leves, pero se han observado excepciones [52, 53, 57]. En un estudio en la población saudita se reportó que la variante fundadora c.165+1G>T también puede asociarse con una forma leve de la enfermedad [58].

FANCD1/BRCA2

En un estudio publicado en 2002 se reportó que las personas con FA y variantes patogénicas bialélicas del gen *BRCA2* pueden desarrollar leucemia, AML o leucemia linfoblástica aguda (acute lymphoblastic leukemia, ALL), a una edad mucho más temprana de la esperada [59]. También corren el riesgo de desarrollar tumores sólidos en el cerebro (por ejemplo, meduloblastoma, glioblastoma multiforme, astrocitoma) y en el riñón (p. ej., tumor de Wilms), que no se ven comúnmente en la FA [60, 61]. Si un paciente tiene variantes bialélicas de *FANCD1/BRCA2*, se deben considerar pruebas de detección adicionales con imágenes por resonancia magnética del cerebro (IRM) y ecografía renal [62]. Si bien algunos estudios en esta población han demostrado un fenotipo grave, incluidas múltiples anomalías congénitas y un 97 % de riesgo de desarrollar cualquier enfermedad antes de los 5,2 años de edad [60], existe un reporte de personas mayores con enfermedad más leve o de aparición tardía [63, 64].

FANCG

El Grupo Europeo de Investigación de la FA reportó que las personas con variantes patogénicas en *FANCG* tenían citopenia más grave y una mayor incidencia de leucemia que los pacientes con variantes en otros genes de la FA [44], pero este patrón no se observó en el conjunto de datos recolectados por el IFAR [51].

FANCM

En general, se necesita más información para comprender mejor el fenotipo *FANCM*. En 2005 se propuso que el gen *FANCM* funcionara como un gen central complejo de la FA y se asoció con un fenotipo de la FA en una familia con hermanos afectados [65]. Posteriormente, se identificaron las variantes de *FANCA* bialélicas en los hermanos afectados, lo que planteaba la interrogante de *FANCM* como un gen canónico de la FA [66]. Desde entonces se han identificado variantes de *FANCM* con pérdida de función bialélica en personas con diagnóstico de FA, y algunos autores sugieren un fenotipo alternativo asociado con un síndrome de cáncer de aparición temprana en lugar de un fenotipo clásico de FA, ya que sus cohortes carecían de insuficiencia de la médula ósea y anomalías congénitas [67, 68]. En 2014 se reportó que un paciente con variantes de *FANCM* heterocigotas compuestas mostró fragilidad cromosómica, anomalías de la eminencia tenar y del pulgar de la mano derecha, e insuficiencia de la médula ósea [69]. Se han publicado reportes de cáncer de mama de aparición temprana y fertilidad reducida (insuficiencia ovárica primaria y espermatogénesis de leve a severa en dos familias) en supuestos portadores bialélicos sin un fenotipo evidente [68, 70, 71]. Consulte la sección sobre riesgos de cáncer para portadores en este capítulo.

FANCN/PALB2

Las variantes en el gen *FANCN/PALB2* se asocian normalmente con una presentación clínica más grave. De manera similar al fenotipo *FANCD1/BRCA2*, las personas con variantes en *FANCN/PALB2* desarrollan tumores sólidos y leucemia a una edad más temprana que los pacientes con variantes en otros genes de la FA [72]. Los tumores

reportados frecuentemente incluyen el meduloblastoma, el tumor de Wilms, la AML y el neuroblastoma [72-74]. Las recomendaciones de vigilancia del cáncer en el caso de pacientes con variantes bialélicas de *FANCD1/BRCA2* también se pueden considerar para las personas con variantes *FANCN/PALB2* ante la falta de pautas de consenso. Se han reportado fenotipos ajenos a este espectro [75] lo que indica que, con el paso del tiempo, los casos adicionales podrían ampliar aún más el espectro fenotípico de la FA asociado con *FANCN/PALB2*.

FANCO/RAD51C

Se ha reportado dos familias con un trastorno similar a la FA y variantes bialélicas en *FANCO/RAD51C* [76, 77]. En ambas familias, las personas afectadas presentaban anomalías congénitas importantes, incluidas algunas que son atípicas en la FA clásica, como anomalías del paladar, holoprosencefalia y superposición de dedos. La hipersensibilidad al diepoxibutano (diepoxybutane, DEB) y a la mitomicina C (mitomycin C, MMC) y el aumento de roturas radiales confirmaron el diagnóstico de FA. Se desconoce el riesgo de características hematológicas y tumores escamocelulares.

FANCR/RAD51

Si bien la mayoría de los genes asociados con la FA requiere una variante patogénica en ambas copias de un gen de la FA, solo se necesita una única variante patogénica en el gen *FANCR/RAD51* para provocar la enfermedad. En los dos casos reportados, la variante *FANCR/RAD51* parece haber sido de novo en el probando, lo que dio como resultado un fenotipo similar a la FA que incluye anomalías congénitas, pero que, hasta ahora, no se ha relacionado con enfermedades hematológicas ni cáncer [78, 79].

FANCS/BRCA1

El primer caso confirmado de variantes bialélicas en *FANCS/BRCA1* se reportó en una mujer de 28 años con carcinoma seroso papilar de ovario en estadio IV y toxicidad grave por tratamiento con cisplatino, aunque el diagnóstico no se confirmó mediante análisis de fragilidad cromosómica [80]. Mediante estudios de fragilidad cromosómica se confirmó un segundo caso de una mujer de 23 años con carcinoma ductal de mama que sufría de FA [81]. Ambas presentaban baja estatura, microcefalia, dismorfología y cierto grado de discapacidad intelectual o de desarrollo. En una publicación reciente se reportaron dos familias con cuatro hijos que se sometieron a estudios de fragilidad cromosómica cuyos resultados coincidieron con la FA, así como variantes de truncamiento homocigótico en *BRCA1*. Los cuatro niños tenían anomalías congénitas y deficiencia en el crecimiento; uno de ellos desarrolló leucemia linfocítica aguda de células T a los 5 años y un segundo niño desarrolló neuroblastoma a los 2 años. Los dos niños restantes no padecieron cáncer a los 5 años y a los 15 años y medio [82]. Otro caso confirmado por fragilidad cromosómica fue el de una niña de 2 años y medio, de baja estatura, con microcefalia, retraso en el desarrollo neurológico y dismorfología, pero sin antecedentes de cáncer [83]. Ninguno de los casos reportados desarrolló insuficiencia de la médula ósea.

FANCC/ERCC4

Además del fenotipo de FA, las variantes bialélicas en *FANCC/ERCC4* se han relacionado con el síndrome de Cockayne autosómico recesivo, xerodermia pigmentosa y un solo caso de síndrome progeroide XFE. Las personas afectadas pueden presentar un único fenotipo o fenotipos concomitantes, dependiendo de cómo se vea afectada la función del gen [84-87].

FANCR/RAD51

Se han reportado variantes monoalélicas en *FANCR/RAD51* con movimientos en espejo congénitos autosómicos dominantes (congenital mirror movements, CMM) [88, 89]. A la fecha, no se han reportado fenotipos de la FA y de los CMM en la misma persona.

Consideraciones adicionales del asesoramiento genético

La decisión de proceder con cualquier tipo de análisis genético deberá ser a criterio del paciente o el tutor. Las pruebas genéticas tienen beneficios, riesgos y limitaciones que se deben revisar con anticipación para poder tomar una decisión informada respecto a estas. Los desafíos complejos de las pruebas genéticas requieren una conversación detallada con un asesor genético, ya que un mal diagnóstico o una mala interpretación de los resultados de las pruebas puede tener un efecto significativo en la persona y sus familiares. Los pacientes deben recibir los consejos de un asesor genético experimentado en el momento del diagnóstico y en diferentes momentos de sus vidas. En una consulta genética se deben incluir los siguientes temas:

- el proceso de las pruebas genéticas;
- los antecedentes familiares, médicos y de embarazo;
- la herencia de la anemia de Fanconi (fanconi anemia, FA);
- las opciones reproductivas para los pacientes, los padres y los parientes;
- las oportunidades de investigación;
- el apoyo y los recursos de la comunidad.

La herencia de la anemia de Fanconi

La anemia de Fanconi se hereda en gran parte de forma autosómica recesiva, lo que significa que las personas afectadas albergan una variante causante de la enfermedad en ambas copias del mismo gen de la FA. Sin embargo, la etiología de una pequeña fracción de las personas afectadas se debe a una única variante causante de la enfermedad en el gen *FANCB* o *FANCR*. El *FANCB* se hereda con un patrón recesivo ligado al cromosoma X, lo que significa que los hombres con una sola variante patogénica en el gen *FANCB* tienen FA. El *FANCR/RAD51* se hereda con un patrón autosómico dominante, lo que significa que sería de esperar que los hombres y las mujeres con una única variante patogénica en el *FANCR* tuviesen FA. La importancia de las diferentes formas de herencia en el riesgo de recurrencia se describe en la sección "Pruebas genéticas de los familiares".

Los antecedentes familiares

Un asesor genético o familiar debe recolectar los antecedentes de tres generaciones de familiares. Los antecedentes familiares pueden ser útiles para identificar a otros familiares con características clínicas relacionadas con la FA y para determinar el patrón de herencia. Deben tenerse en cuenta la información genealógica y cualquier antecedente familiar de cáncer, ya que algunos genes de la FA conllevan riesgos de cáncer para los portadores. En el caso de que se identifiquen patrones o pistas, las pruebas pueden dirigirse a un solo gen o a un pequeño número de genes de interés.

Información genealógica

La mayoría de las variantes que ocasionan enfermedades ocurren independientemente de los antecedentes ancestrales. Sin embargo, en ciertos grupos, algunas variantes, denominadas “mutaciones fundadoras”, se portan con mayor frecuencia. La información de la variante fundadora puede ser útil por algunas razones:

Pronóstico del fenotipo:

- Por ejemplo, la variante *FANCC* (c.67delG) que es común en los europeos del norte [52] y la variante *FANCA* (p.His913Pro) que parece ser común en la población siciliana [46] se asocian normalmente con un fenotipo de FA más leve. Por otra parte, la variante c.456+4A>T en el gen *FANCC* está asociada con un fenotipo grave en la población judía asquenazi [53], mientras que esta gravedad fenotípica no se observa necesariamente en las personas afectadas de la población japonesa [56].

Pronóstico de la frecuencia de portadores:

- Si bien la frecuencia de portadores en la población general de los Estados Unidos se pronostica aproximadamente en una porción de 1:181 según la incidencia reportada de la FA, la frecuencia de portadores de la enfermedad es mayor en ciertas poblaciones, como los gitanos españoles, los afrikáneres y los judíos asquenazi debido a eventos fundadores conocidos [1]. Esta información es importante para el asesoramiento reproductivo adecuado de las personas con antecedentes personales o familiares de FA cuando los antecedentes étnicos de su pareja aumentan su riesgo de ser portador de la FA.

Pruebas genéticas específicas:

- Históricamente, la información sobre las variantes fundadoras podía utilizarse en algunos casos como una prueba genética más específica de primer nivel.

Pruebas genéticas para familiares

Una vez que se conoce el genotipo de una persona, los familiares pueden someterse a un análisis “específico” (también llamado prueba de portador o de sitio único) para determinar su estado de portador e informar sobre la planificación familiar. Siempre que sea posible, debe hacerse un esfuerzo para realizar la prueba primero a la persona afectada.

Sin embargo, si el probando no está disponible para una prueba de FA específica, la prueba de panel en los familiares para identificar el estado de portador es una estrategia razonable. En este caso, la interpretación de los resultados puede complicarse por las variantes de significancia incierta (variants of uncertain significance, VUS), y los resultados negativos de las pruebas para un familiar no afectado deben interpretarse con precaución.

Debido a la variabilidad clínica de la FA (incluso dentro de la misma familia), todos los hermanos biológicos de una persona afectada deberían someterse a una prueba de fragilidad cromosómica. Esto es especialmente importante en el contexto del trasplante cuando se identifica a un familiar como posible donante. A la espera del resultado del estudio de fragilidad, se puede considerar la realización de pruebas adicionales. Las opciones de pruebas posteriores se enumeran en la sección de pruebas de diagnóstico de este capítulo.

Como se ha descrito anteriormente, la mayoría de las formas de FA siguen un patrón de herencia autosómico recesivo. Hay dos formas que se desvían de esto: una sigue la herencia ligada al cromosoma X (*FANCB*) y la otra muestra una dominancia autosómica (*FANCR/RAD51*).

Herencia autosómica recesiva

La herencia autosómica recesiva significa que una persona debe tener dos copias de un gen que no funciona para tener síntomas de la condición. A los padres biológicos de un niño afectado se les debe ofrecer la prueba de portador. Al hacerlo, se confirma que cada progenitor es portador de una de las variantes conocidas y se demuestra que las variantes están *in trans* (en copias genéticas por separado). Cada hijo de padres que son portadores confirmados tiene un 25 % de probabilidades de tener FA. Los hermanos no afectados (tras estudios de fragilidad cromosómica negativa) tienen un 67 % de posibilidades de ser portadores de la FA. Aunque es poco frecuente, es posible que uno de los padres dé negativo en la prueba. Las explicaciones para esto incluyen:

- El óvulo o el espermatozoide que participó en la concepción del niño desarrolló un cambio espontáneo (conocido como variante *de novo*).
- Solo una fracción de las células reproductoras de los padres tiene la variante (lo que se conoce como mosaicismo germinal o gonadal).
- Disomía uniparental (uniparental disomy, UPD) en la que una variante está presente en ambas copias del gen y se hereda de un solo progenitor (hasta ahora solo se ha reportado en casos de *FANCA* y *FANCP*) [90].
- Filiación errónea (el niño fue adoptado, fue el producto de un óvulo o espermatozoide de un donante, la paternidad o la maternidad no se reportó con exactitud).

La herencia también es una consideración importante cuando una persona con FA alcanza la edad reproductiva. Aunque se ha reportado una reducción de la fertilidad, algunas personas con FA han concebido hijos biológicos. La probabilidad de tener un hijo afectado depende del estado genético de la pareja. Los riesgos para los futuros hijos se conocerán más a fondo mediante pruebas exhaustivas en las que se incluyan la secuenciación completa y el análisis de eliminación/duplicación para identificar *cualquier* variante patogénica en el gen *FANCA* causante de la pareja. Por ejemplo, cuando la FA se atribuye al gen *FANCA*, se necesita un análisis completo del *FANCA* para la pareja, en lugar de pruebas específicas para las variantes conocidas del *FANCA*. En función del estado genético de la pareja, los resultados del embarazo son los siguientes:

- Si la pareja da negativo, la probabilidad de tener un hijo con FA es muy baja. Todos los hijos serán portadores.
- Si la pareja da positivo en el mismo gen *FANCF*, hay un 50 % de posibilidades de que cada hijo tenga FA y un 50 % de posibilidades de que cada hijo sea portador de la FA.
- Si ambos miembros de la pareja tienen FA y tienen variantes en el mismo gen *FANCF*, todos (100 %) sus hijos tendrán FA.

Si ambos miembros de la pareja tienen FA debido a variantes en diferentes genes *FANCF*, sus hijos serán portadores de dos formas diferentes de FA. La probabilidad de que sus hijos estén afectados es muy baja, suponiendo que hayan dado negativo en las pruebas de portadores del tipo de FA del otro. Se debe ofrecer a la familia extendida de ambos lados las pruebas de portador de las variantes familiares del *FANCF*.

Herencia recesiva ligada al X

En el caso de una condición ligada al cromosoma X, el gen causante de la enfermedad reside en el cromosoma X. En la FA, esta herencia se aplica al gen *FANCB*. Las mujeres tienen dos cromosomas X mientras que los hombres tienen un cromosoma X y otro Y. Si una mujer es portadora de la variante causante, existe un 50 % de posibilidades de transmitir la variante en cada embarazo. Los hijos que hereden la variante se verán afectados. Las hijas que hereden la variante serán portadoras. Si la madre de un niño afectado tiene pruebas de portador negativas, es probable que la FA de su hijo sea *de novo*, aunque no se puede excluir el mosaicismo de línea germinal. Por ello, los hermanos varones de un varón afectado deben someterse a un análisis de fragilidad cromosómica. Los parientes maternos de estas familias tienen una mayor probabilidad de ser portadores o de padecer la condición. Las hijas de los hombres afectados serán portadoras obligadas. Los hijos varones no se verán afectados, ya que heredan un cromosoma Y de sus padres.

Herencia autosómica dominante

La herencia autosómica dominante significa que una persona solo necesita una copia que no funciona de un gen para tener síntomas de la condición. En la FA, la herencia autosómica dominante se aplica al gen *FANCR/RAD51*. Si bien las personas afectadas hasta la fecha se reportan con variantes *de novo* (lo que significa que la condición no se heredó de un padre afectado), aun así, a los padres se les debe ofrecer la prueba. Si las pruebas son negativas, no se puede excluir el mosaicismo germinal/gonadal. Queda una pequeña posibilidad de que los hermanos o un futuro embarazo se vean afectados. Por lo tanto, todos los hermanos deben someterse a una evaluación para detectar fragilidad cromosómica. Quien tenga un resultado positivo sufrirá de FA. Cualquier hijo o hija de una persona con FA autosómica dominante tendría un 50 % de posibilidades de tener FA y un 50 % de posibilidades de no estar afectado.

Riesgo de cáncer del portador

Los genes de la anemia de Fanconi y del cáncer de mama y ovario hereditarios codifican proteínas que funcionan dentro de una vía común, denominada vía de reparación del ADN de la FA. Estas proteínas funcionan de forma conjunta para mantener la integridad del

genoma mediante la reparación de los daños en el ADN (consulte el Capítulo 1) [91]. Los riesgos variables de cáncer ya se han relacionado con la alteración de la función proteica de los genes de la FA; sin embargo, es fundamental que los médicos y las familias comprendan cómo evoluciona la información sobre el riesgo de cáncer en los portadores y la relación de las variantes poco frecuentes con la susceptibilidad al cáncer [92]. De hecho, muchos genes de la FA se incluyen en los paneles de pruebas clínicas amplios a pesar de que los datos son insuficientes para definir adecuadamente sus riesgos de cáncer [93-95]. En la actualidad, para los genes enumerados en la Tabla 3, existen recomendaciones de tratamiento publicadas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para las personas con resultados positivos en las pruebas, también conocidos como resultados patogénicos o probablemente patogénicos. La NCCN revisa una vez al año la bibliografía existente y proporciona pautas de práctica clínica actualizadas para la detección, prevención y reducción del riesgo de los cánceres de inicio en la edad adulta a medida que se va conociendo información nueva [96].

Tabla 3. Riesgos de cáncer establecidos en los portadores que justifican un manejo modificado.

Gen FANC	Riesgo de cáncer establecido en los portadores	Referencias adicionales
FANCD1 (*BRCA2)	Mama, ovario, próstata, páncreas, melanoma	[97-98]
FANCF (BRIP1; BACH1)	Ovario	[96, 100, 101]
FANCG (PALB2)	Mama, páncreas	[96, 98, 101-105]
FANCI (RAD51C)	Ovario	[101, 106, 107]
FANCD3 (*BRCA1)	Mama, ovario, próstata, páncreas	[97, 98, 101, 108]

**Se observan variantes hipomórficas.*

Fuera de los cinco genes enumerados en la Tabla 3, la cuestión del aumento del riesgo de cáncer en los portadores de los genes restantes de la FA y similares es un tema de gran interés y de investigación en curso. A lo largo de los años, en los datos publicados de las familias con FA se ha tratado de registrar el número observado de cánceres en los portadores frente a una incidencia estimada de cáncer en la población general. En estos estudios, limitados en su escala y a la recolección de datos autoreportados, no se indicó una diferencia significativa que justificara la modificación del manejo [110-112].

Se debe exhortar a todos los portadores de la FA a que comuniquen su estado genético a sus médicos de atención primaria y a que se pongan en contacto con ellos una vez al año para recibir actualizaciones sobre la salud y el riesgo de cáncer. Es igualmente importante asegurarse de antemano de que las familias son conscientes de la posibilidad de descubrir riesgos para la salud que afectan a los portadores y de la posibilidad de discriminar a las personas no afectadas en función de los resultados positivos. Se recomienda la derivación a un asesor genético especializado en la predisposición al cáncer para obtener una evaluación precisa del riesgo y discutir de forma exhaustiva las pruebas, las opciones de manejo y la planificación familiar.

Planificación reproductiva

Existen múltiples opciones reproductivas para los padres de un niño con FA y para las personas con FA. Las familias disponen de asesoramiento genético previo a la concepción para discutir estas opciones con mayor detalle.

Pruebas de diagnóstico prenatal

Las pruebas de diagnóstico prenatal de las células fetales pueden realizarse en varios momentos del embarazo para determinar si el feto tiene FA. Las pruebas prenatales también pueden utilizarse para determinar si el feto tiene los mismos antígenos leucocitarios humanos (human leukocyte antigens, HLA) que el hermano con FA. Con este proceso, conocido como tipificación de los HLA, se revela si el niño será un donante adecuado para el hermano con FA. Las opciones de pruebas prenatales incluyen la muestra de vellosidades coriónicas y la amniocentesis, que suelen estar disponibles a partir de las semanas 10 y 15 de embarazo, respectivamente. El objetivo de ambos procedimientos es obtener células fetales para realizar pruebas genéticas o análisis de fragilidad cromosómica. El análisis de variantes específicas debe realizarse en el ADN fetal si se conocen las variantes genéticas, mientras que las pruebas de fragilidad cromosómica deben realizarse cuando no se conocen las variantes familiares. Ambos procedimientos se asocian con un riesgo de aborto espontáneo y deben discutirse en detalle con el centro que realiza el procedimiento.

Diagnóstico genético previo a la implantación

El diagnóstico genético previo a la implantación (preimplantation genetic diagnosis, PGD) es una prueba genética que se utiliza para analizar los embriones producidos mediante fertilización *in vitro* (in vitro fertilization, IVF). Aunque en el PGD se puede intentar seleccionar embriones sin FA y los que son compatibles con los HLA de un hermano afectado, esta tecnología no es una garantía, y el centro de PGD individual debe informar a las familias de su experiencia y precisión. Los padres que se plantean el PGD deben recibir información de las posibilidades de seleccionar un embrión sano y con compatibilidad de HLA. En teoría, para las parejas que tienen un hijo con la forma autosómica recesiva de la FA, existe un 75 % de posibilidades de que un embrión no tenga FA y un 25 % de posibilidades de que un embrión sea compatible con los HLA, por lo que las probabilidades de que un embrión no tenga FA y sea compatible con los HLA son del 18.75 % (3/16). Siendo realistas, muchas parejas necesitan varias rondas de IVF-PGD para lograr un embarazo clínico que culmine en un nacimiento. Además, se recomienda realizar pruebas prenatales en todos los embarazos resultantes de embriones producidos mediante IVF-PGD para confirmar el estado genético esperado según el PGD.

Otras opciones reproductivas

Otras opciones reproductivas son el uso de gametos de donantes (óvulo o espermia), la adopción y el embarazo no asistido. La gestación subrogada también es una opción, en especial para las mujeres con FA que están preocupadas por las consecuencias médicas del embarazo.



Resumen

La estrecha comunicación entre los médicos, los asesores genéticos, los laboratorios de citogenética y genética molecular y los hematopatólogos es fundamental para el diagnóstico de la FA y la atención óptima de los pacientes con la enfermedad. El diagnóstico temprano de la FA y la caracterización de las variantes de la FA específicas del paciente son de suma importancia, ya que esta información puede influir en el manejo clínico del paciente. Es fundamental que un laboratorio clínicamente certificado realice las pruebas de diagnóstico para garantizar el cumplimiento de normas rigurosas de control y garantía de calidad. Todos los hallazgos citogenéticos deben interpretarse en el contexto del perfil hematológico completo del paciente y de otras características clínicas para obtener una evaluación completa del estado del paciente. Se recomienda encarecidamente que un asesor genético u otro profesional de la genética ayude a orientar las pruebas. Antes de iniciar las pruebas, el asesor genético debe consultar con el director del laboratorio sobre las limitaciones de la metodología de las pruebas y los análisis que se utilizarán. En concreto, el asesor genético y el director del laboratorio deben discutir los tipos de variantes que pueden y no pueden detectarse, y el número de genes de la FA y otros genes pertinentes que se incluirán en las pruebas. El asesor genético debe resumir esta información y comunicarla al paciente y su familia.

El Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi reconoce las siguientes contribuciones de autores a la quinta edición:

Secciones de evaluación para el diagnóstico y genotipo/fenotipo:

Jeffrey Lipton, MD, PhD*

Blanche P. Alter, MD, MPH, FAAP

Moises Fiesco-Roa, MD

Secciones de diagnóstico y pruebas somáticas:

Betsy Hirsch, PhD, FACMG*

Kelsey McIntyre, PhD, FACMG

Susan Olson, PhD, FACMG

Secciones de asesoramiento genético, variantes genéticas, genotipo/fenotipo y pruebas de diagnóstico:

Rebecca Tryon, MS, MA, LGC*

Jennifer Kennedy, MS, CGC

* Presidente del Comité de la Sección

Referencias

1. Rosenberg, P.S., H. Tamary, and B.P. Alter, *How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel.* Am J Med Genet A, 2011. 155A(8): p. 1877-83.
2. Kutler, D.I. and A.D. Auerbach, *Fanconi anemia in Ashkenazi Jews.* Fam Cancer, 2004. 3(3-4): p. 241-8.
3. Whitney, M.A., et al., *A common mutation in the FACC gene causes Fanconi anaemia in Ashkenazi Jews.* Nat Genet, 1993. 4(2): p. 202-5.
4. Tipping, A.J., et al., *Molecular and genealogical evidence for a founder effect in Fanconi anemia families of the Afrikaner population of South Africa.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. 98(10): p. 5734-9.
5. Morgan, N.V., et al., *A common Fanconi anemia mutation in black populations of sub-Saharan Africa.* Blood, 2005. 105(9): p. 3542-4.
6. Callen, E., et al., *A common founder mutation in FANCA underlies the world's highest prevalence of Fanconi anemia in Gypsy families from Spain.* Blood, 2005. 105(5): p. 1946-9.
7. Donovan, F.X., et al., *A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India.* Hum Mutat, 2020. 41(1): p. 122-8.
8. Parikh, S. and M. Bessler, *Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes.* Curr Opin Pediatr, 2012. 24(1): p. 23-32.
9. Shimamura, A. and B.P. Alter, *Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes.* Blood Rev, 2010. 24(3): p. 101-22.
10. Svahn, J., et al., *Somatic, hematologic phenotype, long-term outcome, and effect of hematopoietic stem cell transplantation. An analysis of 97 Fanconi anemia patients from the*

Italian national database on behalf of the Marrow Failure Study Group of the AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology). Am J Hematol, 2016. 91(7): p. 666-71.

11. Solomon, B.D., et al., *Clinical geneticists' views of VACTERL/VATER association.* Am J Med Genet A, 2012. 158A(12): p. 3087-100.
12. Fiesco-Roa, M.O., et al., *Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review.* Blood Rev, 2019; 37. p. 100589.
13. Alter, B.P. and N. Giri, *Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS.* Am J Med Genet A, 2016. 170(6): p. 1520-4.
14. Faivre, L., et al., *Should chromosome breakage studies be performed in patients with VACTERL association?* Am J Med Genet A, 2005. 137(1): p. 55-8.
15. Richards, S., et al., *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology.* Genet Med, 2015. 17(5): p. 405-24.
16. Auerbach, A.D., *Fanconi anemia and its diagnosis.* Mutat Res, 2009. 668(1-2): p. 4-10.
17. Castella, M., et al., *Chromosome fragility in patients with Fanconi anaemia: diagnostic implications and clinical impact.* J Med Genet, 2011. 48(4): p. 242-50.
18. ACMG. *Practice Guidelines.* 2020; Available from: <https://www.acmg.net/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Resources/Practice-Guidelines.aspx>.
19. Hirsch, B., et al., *Association of biallelic BRCA2/FANCD1 mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood.* Blood, 2004. 103(7): p. 2554-9.
20. Chrzanowska, K.H., et al., *Nijmegen breakage syndrome (NBS).* Orphanet J Rare Dis, 2012. 7: p. 13.
21. Martin, C.A., et al., *Mutations in TOP3A cause a Bloom Syndrome-like disorder.* Am J Hum Genet, 2018. 103(2): p. 221-31.
22. McKay, M.J., et al., *A Roberts Syndrome Individual With differential genotoxin sensitivity and a DNA damage response defect.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. 103(5): p. 1194-1202.
23. Terabayashi, T. and K. Hanada, *Genome instability syndromes caused by impaired DNA repair and aberrant DNA damage responses.* Cell Biol Toxicol, 2018. 34(5): p. 337-350.
24. van der Lelij, P., et al., *Diagnostic Overlap between Fanconi anemia and the Cohesinopathies: Roberts Syndrome and Warsaw Breakage Syndrome.* Anemia, 2010. 2010: p. 565268.
25. Wu, Z.H., *Phenotypes and genotypes of the chromosomal instability syndromes.* Transl Pediatr, 2016. 5(2): p. 79-83.
26. Poot, M., et al., *Cell-cycle analysis using continuous bromodeoxyuridine labeling and Hoechst 33358-ethidium bromide bivariate flow cytometry.* Methods Cell Biol, 1994. 41: p. 327-40.
27. Seyschab, H., et al., *Comparative evaluation of diepoxybutane sensitivity and cell cycle blockage in the diagnosis of Fanconi anemia.* Blood, 1995. 85(8): p. 2233-7.
28. Gille, J.J., et al., *Diagnosis of Fanconi anemia: Mutation analysis by multiplex ligation-dependent probe amplification and PCR-based sanger sequencing.* Anemia, 2012. 2012: p. 603253.
29. Knies, K., et al., *Genotyping of fanconi anemia patients by whole exome sequencing: advantages and challenges.* PLoS One, 2012. 7(12): p. e52648.
30. Cheung, R.S. and T. Taniguchi, *Recent insights into the molecular basis of Fanconi anemia: genes, modifiers, and drivers.* Int J Hematol, 2017. 106(3): p. 335-344.

31. Tsui, V. and W. Crismani, *The Fanconi Anemia Pathway and Fertility*. Trends Genet, 2019. 35(3): p. 199-214.
32. Chandrasekharappa, S.C., et al., *Massively parallel sequencing, aCGH, and RNA-Seq technologies provide a comprehensive molecular diagnosis of Fanconi anemia*. Blood, 2013. 121(22): p. e138-48.
33. Flynn, E.K., et al., *Comprehensive analysis of pathogenic deletion variants in Fanconi anemia genes*. 2014. 35(11): p. 1342-53.
34. Xue, Y., et al., *Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing*. Genet Med, 2015. 17(6): p. 444-51.
35. Richards, S., et al., *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology*. Genetics In Medicine, 2015. 17: p. 405.
36. Kalia, S.S., et al., *Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics*. Genetics In Medicine, 2016. 19: p. 249.
37. Gregory, J.J., Jr., et al., *Somatic mosaicism in Fanconi anemia: evidence of genotypic reversion in lymphohematopoietic stem cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. 98(5): p. 2532-7.
38. Ikeda, H., et al., *Genetic reversion in an acute myelogenous leukemia cell line from a Fanconi anemia patient with biallelic mutations in BRCA2*. Cancer Res, 2003. 63(10): p. 2688-94.
39. Cioc, A.M., et al., *Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics*. Am J Clin Pathol, 2010. 133(1): p. 92-100.
40. Mehta, P.A., et al., *Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome--acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia*. Cancer Genet Cytogenet, 2010. 203(2): p. 180-6.
41. Meyer, S., H. Neitzel, and H. Tonnies, *Chromosomal aberrations associated with clonal evolution and leukemic transformation in fanconi anemia: clinical and biological implications*. Anemia, 2012. 2012: p. 349837.
42. Rochowski, A., et al., *Patients with Fanconi anemia and AML have different cytogenetic clones than de novo cases of AML*. Pediatr Blood Cancer, 2012. 59(5): p. 922-4.
43. Tonnies, H., et al., *Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor*. Blood, 2003. 101(10): p. 3872-4.
44. Faivre, L., et al., *Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia*. European Fanconi Anemia Research Group. Blood, 2000. 96(13): p. 4064-70.
45. Castella, M., et al., *Origin, functional role, and clinical impact of Fanconi anemia FANCA mutations*. Blood, 2011. 117(14): p. 3759-69.
46. Bottega, R., et al., *Hypomorphic FANCA mutations correlate with mild mitochondrial and clinical phenotype in Fanconi anemia*. Haematologica, 2018. 103(3): p. 417-26.
47. McCauley, J., et al., *X-linked VACTERL with hydrocephalus syndrome: further delineation of the phenotype caused by FANCB mutations*. Am J Med Genet A, 2011. 155A(10): p. 2370-80.

48. Asur, R.S., et al., *Somatic mosaicism of an intragenic FANCB duplication in both fibroblast and peripheral blood cells observed in a Fanconi anemia patient leads to milder phenotype*. *Mol Genet Genomic Med*, 2018. 6(1): p. 77-91.
49. Jung, M., et al., *Clinical severity in Fanconi anemia correlates with residual function of FANCB missense variants*. *bioRxiv*, 2019. 772574.
50. McCauley, J., et al., *X-linked VACTERL with hydrocephalus syndrome: Further delineation of the phenotype caused by FANCB mutations*. 2011. 155(10): p. 2370-80.
51. Kutler, D.I., et al., *A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR)*. *Blood*, 2003. 101(4): p. 1249-56.
52. Gillio, A.P., et al., *Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi anemia FAC gene: an International Fanconi Anemia Registry study*. *Blood*, 1997. 90(1): p. 105-10.
53. Yamashita, T., 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(10): p. 4424-32.
54. Aftab, I., et al., *Analysis of FANCC gene mutations (IVS4+4A>T, del322G, and R548X) in patients with Fanconi anemia in Pakistan*. *Turk J Med Sci*, 2017. 47(2): p. 391-8.
55. Rodriguez, D.E.A., et al., *Molecular analysis of the most prevalent mutations of the FANCA and FANCC genes in Brazilian patients with Fanconi anaemia*. *Genetics and Molecular Biology*, 2005. 28: p. 205-9.
56. Futaki, M., et al., *The IVS4 + 4 A to T mutation of the fanconi anemia gene FANCC is not associated with a severe phenotype in Japanese patients*. *Blood*, 2000. 95(4): p. 1493-8.
57. de Vries, Y., et al., *A Dutch Fanconi Anemia FANCC founder mutation in Canadian Manitoba Mennonites*. *Anemia*, 2012. 2012: p. 865170.
58. Hartmann, L., et al., *Correct mRNA processing at a mutant TT splice donor in FANCC ameliorates the clinical phenotype in patients and is enhanced by delivery of suppressor U1 snRNAs*. *Am J Hum Genet*, 2010. 87(4): p. 480-93.
59. Howlett, N.G., et al., *Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia*. *Science*, 2002. 297: p. 606-9
60. Alter, B.P., P.S. Rosenberg, and L.C. Brody, *Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in FANCD1/BRCA2*. *J Med Genet*, 2007. 44(1): p. 1-9.
61. Offit, K., *BRCA mutation frequency and penetrance: new data, old debate*. *J Natl Cancer Inst*, 2006. 98(23): p. 1675-7.
62. Wagner, J.E., et al., *Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia*. *Blood*, 2004. 103(8): p. 3226-9.
63. Degrolard-Courcet, E., et al., *Development of primary early-onset colorectal cancers due to biallelic mutations of the FANCD1/BRCA2 gene*. *Eur J Hum Genet*, 2014. 22(8): p. 979-87.
64. Rickman, K. and A. Smogorzewska, *Advances in understanding DNA processing and protection at stalled replication forks*. *J Cell Biol*, 2019. 218(4): p. 1096-1107.
65. Meetei, A.R., et al., *A human ortholog of archaeal DNA repair protein Hef is defective in Fanconi anemia complementation group M*. *Nat Genet*, 2005. 37(9): p. 958-63.
66. Singh, T.R., et al., *Impaired FANCD2 monoubiquitination and hypersensitivity to camptothecin uniquely characterize Fanconi anemia complementation group M*. *Blood*, 2009. 114(1): p. 174-80.
67. Bogliolo, M., et al., *Biallelic truncating FANCM mutations cause early-onset cancer but not Fanconi anemia*. *Genet Med*, 2018. 20(4): p. 458-63.

68. Catucci, I., et al., *Individuals with FANCM biallelic mutations do not develop Fanconi anemia, but show risk for breast cancer, chemotherapy toxicity and may display chromosome fragility.* *Genet Med*, 2018. 20(4): p. 452-7.
69. Chang, L., et al., *Whole exome sequencing reveals concomitant mutations of multiple FA genes in individual Fanconi anemia patients.* *BMC Med Genomics*, 2014. 7: p. 24.
70. Fouquet, B., et al., *A homozygous FANCM mutation underlies a familial case of non-syndromic primary ovarian insufficiency.* *Elife*, 2017. 6.
71. Yin, H., et al., *A homozygous FANCM frameshift pathogenic variant causes male infertility.* *Genet Med*, 2019. 21(1): p. 62-70.
72. Reid, S., et al., *Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer.* *Nat Genet*, 2007. 39(2): p. 162-4.
73. Ghazwani, Y., et al., *Clinical characteristics and genetic subtypes of Fanconi anemia in Saudi patients.* *Cancer Genet*, 2016. 209(4): p. 171-6.
74. Serra, A., et al., *Shared copy number variation in simultaneous nephroblastoma and neuroblastoma due to Fanconi anemia.* *Mol Syndromol*, 2012. 3(3): p. 120-30.
75. Byrd, P.J., et al., *A Hypomorphic PALB2 Allele Gives Rise to an Unusual Form of FA-N Associated with Lymphoid Tumour Development.* *PLoS Genet*, 2016. 12(3): p. e1005945.
76. Jacquinet, A., et al., *Expanding the FANCO/RAD51C associated phenotype: Cleft lip and palate and lobar holoprosencephaly, two rare findings in Fanconi anemia.* *Eur J Med Genet*, 2018. 61(5): p. 257-61.
77. Vaz, F., et al., *Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder.* *Nat Genet*, 2010. 42(5): p. 406-9.
78. Ameziane, N., et al., *A novel Fanconi anaemia subtype associated with a dominant-negative mutation in RAD51.* *Nat Commun*, 2015. 6: p. 8829.
79. Wang, A.T., et al., *A dominant mutation in human RAD51 reveals its function in DNA interstrand crosslink repair independent of homologous recombination.* *Mol Cell*, 2015. 59(3): p. 478-90.
80. Domchek, S.M., et al., *Biallelic deleterious BRCA1 Mutations in a woman with early-onset ovarian cancer.* 2013. 3(4): p. 399-405.
81. Sawyer, S.L., et al., *Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype.* *Cancer Discov*, 2015. 5(2): p. 135-42.
82. Seo, A., et al., *Mechanism for survival of homozygous nonsense mutations in the tumor suppressor gene BRCA1.* 2018. 115(20): p. 5241-46.
83. Freire, B.L., et al., *Homozygous loss of function BRCA1 variant causing a Fanconi-anemia-like phenotype, a clinical report and review of previous patients.* *Eur J Med Genet*, 2018. 61(3): p. 130-3.
84. Bogliolo, M., et al., *Mutations in ERCC4, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia.* *Am J Hum Genet*, 2013. 92(5): p. 800-6.
85. Kashiyama, K., et al., *Malfunction of nuclease ERCC1-XPF results in diverse clinical manifestations and causes Cockayne syndrome, xeroderma pigmentosum, and Fanconi anemia.* *Am J Hum Genet*, 2013. 92(5): p. 807-19.
86. Niedernhofer, L.J., et al., *A new progeroid syndrome reveals that genotoxic stress suppresses the somatotroph axis.* *Nature*, 2006. 444(7122): p. 1038-43.
87. Sijbers, A.M., et al., *Xeroderma pigmentosum group F caused by a defect in a structure-specific DNA repair endonuclease.* *Cell*, 1996. 86(5): p. 811-22.

88. Depienne, C., et al., *RAD51 haploinsufficiency causes congenital mirror movements in humans*. *Am J Hum Genet*, 2012. 90(2): p. 301-7.
89. Trouillard, O., et al., *Congenital mirror movements due to RAD51: Cosegregation with a nonsense mutation in a norwegian pedigree and review of the literature*. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2016. 6: p. 424.
90. Donovan, F.X., et al., *Paternal or maternal uniparental disomy of chromosome 16 resulting in homozygosity of a mutant allele causes Fanconi anemia*. *Hum Mutat*, 2016. 37(5): p. 465-8.
91. Kottemann, M.C. and A. Smogorzewska, *Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks*. *Nature*, 2013. 493(7432): p. 356-63.
92. Ellis, N.A. and K. Offit, *Heterozygous mutations in DNA repair genes and hereditary breast cancer: a question of power*. *PLoS Genet*, 2012. 8(9): p. e1003008.
93. Easton, D.F., et al., *Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk*. *N Engl J Med*, 2015. 372(23): p. 2243-57.
94. Network, N.C.C. *Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian*. 2019. Version 3.2010:
95. Ramus, S.J., et al., *Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in women with ovarian cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107(11).
96. National Comprehensive Cancer Network (version 1. 2020). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf. Accessed September 2020.
97. Gallagher, D.J., et al., *Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer*. *Clin Cancer Res*, 2010. 16(7): p. 2115-21.
98. Norquist, B.M., et al., *Inherited mutations in women with ovarian carcinoma*. *JAMA Oncol*, 2016. 2(4): p. 482-90.
99. Tung, N., et al., *Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2016. 34(13): p. 1460-8.
100. Rafnar, T., et al., *Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer*. *Nat Genet*, 2011. 43(11): p. 1104-7.
101. Tung, N., et al., *Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations*. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016. 13(9): p. 581-8.
102. Antoniou, A.C., et al., *Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2*. *N Engl J Med*, 2014. 371(6): p. 497-506.
103. Couch, F.J., et al., *Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2015. 33(4): p. 304-11.
104. Grant, R.C., et al., *Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer*. *Gastroenterology*, 2015. 148(3): p. 556-64.
105. Pritchard, C.C., et al., *Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer*. *N Engl J Med*, 2016. 375(5): p. 443-53.
106. Loveday, C., et al., *Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer*. *Nat Genet*, 2012. 44(5): p. 475-6; author reply 476.
107. Song, H., et al., *Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population*. *J Clin Oncol*, 2015. 33(26): p. 2901-7.

108. Leongamornlert, D., et al., *Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk*. Br J Cancer, 2012. 106(10): p. 1697-701.
109. Berwick, M., et al., *Genetic heterogeneity among Fanconi anemia heterozygotes and risk of cancer*. Cancer Res, 2007. 67(19): p. 9591-6.
110. Alter, B.P., et al., *Cancer in Heterozygote Carriers of Fanconi Anemia Genes*. Blood, 2018. 132: p. 3868-3868.
111. Swift, M., R.J. Caldwell, and C. Chase, *Reassessment of cancer predisposition of Fanconi anemia heterozygotes*. J Natl Cancer Inst, 1980. 65(5): p. 863-7.
112. Tischkowitz, M., et al., *Cancer incidence in relatives of British Fanconi Anaemia patients*. BMC Cancer, 2008. 8: p. 257.

Capítulo 3

Manejo clínico de los trastornos hematológicos de la anemia de Fanconi

Introducción

Por lo general, la mayoría de los pacientes con anemia de Fanconi (FA) presentan complicaciones hematológicas que están principalmente relacionadas con la insuficiencia de la médula ósea (BMF). Se cree que la causa de la BMF en pacientes con FA es una vía de reparación del ADN defectuosa que daña las células madre hematopoyéticas (HSC) (consulte el Capítulo 1). En este capítulo, se provee una descripción general de la atención hematológica para pacientes con FA, incluidas pautas para el monitoreo clínico de los pacientes y el proceso de decisión para determinar la necesidad de un trasplante de células hematopoyéticas (HCT), el único tratamiento curativo probado para la BMF. En este capítulo también se resumen las pautas de atención del HCT y se provee un análisis de los avances recientes en los protocolos de HCT que han conducido a mejoras significativas en las tasas de supervivencia de los pacientes con FA. Asimismo, se analizan las opciones terapéuticas alternativas al HCT, como la terapia génica.

Insuficiencia de la médula ósea

La insuficiencia de la médula ósea (BMF) en pacientes con FA puede variar de citopenias asintomáticas leves a anemia aplásica (AA) grave, síndrome mielodisplásico (MDS) o leucemia mieloide aguda (AML). Sin embargo, la ausencia de BMF no excluye el diagnóstico de la FA. Más del 90 % de los pacientes con FA presentan macrocitosis de bebés o niños. No obstante, la macrocitosis puede estar enmascarada por insuficiencia de hierro concomitante o un trastorno sanguíneo hereditario como el rasgo de la talasemia alfa o beta, lo que puede demorar el diagnóstico de la FA [1-3].

Definición de insuficiencia de la médula ósea

La insuficiencia de la médula ósea se diagnostica a partir de hemogramas que están por debajo de los rangos estándar apropiados para la edad. Si bien muchos pacientes evolucionan a anemia aplásica franca, otros pueden mantener hemogramas levemente anormales durante años, e incluso décadas. La insuficiencia de la médula ósea se clasifica en tres categorías amplias dependiendo del grado de la citopenia observada (consulte la Tabla 1). La clasificación define los puntos en los que se deben considerar opciones de manejo clínico diferentes. Es importante destacar que para cumplir estos criterios de BMF, la citopenia debe ser persistente y no transitoria o secundaria a otra causa tratable, como infecciones, medicamentos, destrucción o pérdida de células de sangre periférica o deficiencias de nutrición.

Tabla 1. Gravedad de la insuficiencia de la médula ósea.

	Leve	Moderada (o anemia aplásica o hipoplásica)	Grave (o anemia apláscica grave)
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	<1,500/mm ³	<1,000/mm ³	<500/mm ³
Recuento de plaquetas	150,000- 50,000/mm ³	<50,000/mm ³	<30,000/mm ³
Nivel de hemoglobina (Hb)	≥8 g/dl*	<8 g/dl	<8 g/dl

* Menos de lo normal para la edad, pero >8 g/dl.

Edad de aparición de la insuficiencia de la médula ósea

La edad de aparición de la BMF en pacientes con FA es muy variable. Tres de cada cuatro pacientes muestran indicios de BMF leve como mínimo en la primera década de vida [3-6]. En un análisis de 754 pacientes en el Registro Internacional de la Anemia de Fanconi (IFAR), la edad promedio de aparición fue de 7.6 años. Sin embargo, en el estudio se analizaron a pacientes que principalmente tenían defectos en los genes *FANCA*, *FANCC* y *FANCG*; por lo que probablemente los resultados no sean representativos de los pacientes

con defectos genéticos menos frecuentes [5]. En el caso de los adultos, la FA se diagnostica con menos frecuencia a causa de BMF primaria; en cambio, el diagnóstico de la enfermedad suele ocurrir con más frecuencia como consecuencia de la ocurrencia de cáncer o toxicidad grave después del tratamiento quimioterapéutico contra un tumor maligno [4-7]. La BMF grave, generalmente transitoria, también puede ocurrir durante el embarazo en pacientes de sexo femenino con FA no trasplantadas.

La citopenia que más conduce al diagnóstico de la FA es la trombocitopenia con macrocitosis de glóbulos rojos y aumento en los niveles de hemoglobina fetal. Cuando un paciente recibe diagnóstico de FA, o cuando los hemogramas arrojan niveles más bajos, se necesita un análisis hematológico exhaustivo para descartar otras causas de citopenias diferentes a la BMF primaria. La celularidad de la médula debe interpretarse en el contexto de cambios en los hemogramas de sangre periférica, dado que puede ser variable y estar sujeta a la variación del muestreo. La intervención terapéutica no debe basarse únicamente en la celularidad de la médula ósea en ausencia de citopenias periféricas de importancia clínica o de evidencia clara (generalmente cambios citogenéticos clonales) de un proceso mielodisplásico o tumoral maligno.

Monitoreo clínico de la insuficiencia de la médula ósea

La vigilancia clínica y el manejo terapéutico se orientan a partir de lo siguiente:

- Gravedad de la citopenia
- Estabilidad o tendencia de los hemogramas de sangre periférica
- Presencia o aparición de anomalías de la médula ósea citogenéticas o morfológicas (displásicas)
- Presencia de genotipos de alto riesgo potencial (consulte el Capítulo 2)
- Otros problemas de sistemas de órganos
- Calidad de vida del paciente
- Preferencias del paciente y de su familia

En el diagnóstico, se debe realizar una biopsia de la médula ósea con trépano en los pacientes con FA para evaluar la celularidad y la arquitectura de la médula ósea y un aspirado para evaluar la morfología de los cambios displásicos y la citogenética de las anomalías frecuentes en la FA y el MDS (consulte el Capítulo 2). Posteriormente, la evaluación anual de la médula ósea, a partir de los dos años, permite efectuar comparaciones seriadas de la médula del paciente y detectar de forma precoz la progresión de la médula ósea que puede sugerir la consideración de un trasplante.

Recomendaciones para el monitoreo clínico de la insuficiencia de la médula ósea

Hemogramas de sangre periférica estables en un rango de BMF no mayor a leve (Tabla 1) y ausencia de anomalías citogenéticas clonales

- Para los pacientes con hemogramas normales o BMF leve y sin anomalías de la médula ósea clonales citogenéticas, los hemogramas de sangre periférica y las fórmulas leucocitarias se deben revisar cada 3 a 4 meses.
- Se puede considerar una biopsia y aspirado de la médula ósea con citogenética anualmente.

Hemogramas de sangre periférica estables en un rango de BMF de normal a leve (Tabla 1) y presencia de anomalías citogenéticas clonales

- Los hemogramas y los hallazgos físicos se deben revisar cada tres meses en el caso de pacientes con una anomalía de la médula clonal citogenética (en ausencia de MDS morfológico), junto con hemogramas de normales a levemente bajos, pero estables.
- El examen de la médula ósea debe realizarse cada 3 a 6 meses para evaluar si el estado del paciente es estable o está cambiando.
- Se deben revisar los planes correspondientes para el trasplante de células hematopoyéticas.

Hemogramas de sangre periférica en disminución o aumento

- Los pacientes que tienen hemogramas que cambian progresivamente sin una causa subyacente aparente desde el punto de vista clínico (p. ej., respuesta transitoria a una infección aguda o supresión secundaria a un medicamento) requieren una evaluación inmediata mediante biopsia y aspirado de la médula ósea con citogenética.
- Los hemogramas de sangre periférica en aumento pueden deberse al desarrollo de MDS o AML (que requieren el análisis de un trasplante urgente) o, en casos poco frecuentes, a la inversión de una mutación de la línea germinal en una célula madre denominada mosaicismo somático de células madres, que vuelve a poblar la médula con células normales (consulte el Capítulo 2). Estos pacientes requieren un monitoreo estricto constante, que comprende hemogramas cada 1 a 2 meses y un examen de la médula ósea cada 3 a 6 meses.
- Se deben analizar y preparar planes adecuados para la intervención de HCT, dado que la progresión clonal adversa o el empeoramiento de la BMF pueden ocurrir con rapidez.

Anomalías clonales

La médula ósea de los pacientes con FA puede exhibir displasia, como asincronía nuclear/citoplásmica, megacariocitos hipolobulados y células eritroides binucleadas. Estas características son difíciles de distinguir de formas más verdaderas de MDS y el diagnóstico preciso determina la necesidad de tratamiento y el tipo de tratamiento. La presencia de displasia no necesariamente es un precursor de MDS y AML; por tanto, es importante que los pacientes con FA se realicen un examen de la médula ósea en la visita inicial en el momento del diagnóstico y análisis citogenéticos regulares de la médula ósea como seguimiento. El examen de la médula ósea (que incluye aspirado, biopsia y análisis citogenético como se describió en el Capítulo 2) se debe realizar con un hematopatólogo experimentado en el momento del diagnóstico y en los exámenes seriados de la médula subsiguientes todos los años. El propósito del examen seriado de la médula y del análisis citogenético es identificar la evolución clonal a MDS o AML en el contexto de los cambios en el hemograma de sangre periférica o hallazgos del examen físico. Los resultados de los análisis citogenéticos de pacientes con FA han revelado una variedad de tipos y frecuencias de clones. En un análisis inicial del Registro Internacional de la Anemia de Fanconi (IFAR), se detectó que el riesgo de presentar MDS o AML en el plazo de tres años después de la observación de un clon era de aproximadamente 1 en 3 (35 %), mientras que

el riesgo para los pacientes sin un clon era de 1 en 30 (3 %) [8]. En otra cohorte, se observó que los clones desaparecían de forma permanente o que volvían a aparecer en las evaluaciones seriadas de la médula [9].

El aumento de 1q (1qG) o 3q (3qG) y la pérdida de 7 (7L) conforman la mayoría de las anomalías clonales observadas en las células de pacientes con FA [10-13]. El papel pronóstico de 3qG para predecir la progresión a MDS o AML se reportó por primera vez en 18 pacientes, cuyo riesgo a los 3 años de MDS/AML era 9 en 10 (90 %), en comparación con 1 en 10 (10 %) para los pacientes sin aberraciones en el cromosoma 3 [13]. En otros estudios, el papel pronóstico de 3qG ha sido más difícil de establecer. Por ejemplo, en un estudio de 119 pacientes con FA, el 32 % tenía aberraciones clonales y 20 de 119 tenían 3qG [14], aunque la potencia pronóstica de 3qG no se pudo evaluar porque la aberración cromosómica ocurría en simultáneo con el diagnóstico de MDS [14]. Vundinti et al. demostraron que 10 pacientes con FA sin aberraciones 3q progresaron a MDS o AML y cinco de estos pacientes desarrollaron otros clones [15]. Mehta et al. mostraron que cuatro de 64 pacientes con FA sin MDS y seis de 13 con MDS/AML tenían 3qG, pero no se identificó una asociación significativa entre 3qG y el riesgo de MDS/AML [10]. Los resultados de estos estudios indican que 3qG es una anomalía cromosómica frecuente en la FA y que puede estar asociada con MDS o AML, aunque su importancia pronóstica no está del todo clara, especialmente cuando ocurre en forma aislada y se utilizan metodologías citogenéticas diferentes para el análisis.

Al igual que en la población sin FA, el aspecto de la monosomía 7 y de la mayoría de las eliminaciones 7q (7L) por lo general está asociado con un mal pronóstico y riesgo alto de desarrollar MDS o AML, mientras que no se ha demostrado de forma convincente que la trisomía de 1q esté asociada con el pronóstico. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos longitudinales con números más grandes de pacientes para aclarar la función pronóstica de los tipos específicos de clones y las combinaciones de las aberraciones.

Los médicos deben tener cautela y evaluar la bibliografía más reciente cuando tratan a pacientes que tienen un clon, pero carecen de otras anomalías de hemogramas o cambios mielodisplásicos en la médula. A pesar de la presencia de un clon, algunos pacientes pueden tener hematopoyesis estable y, posiblemente, un pronóstico a largo plazo relativamente favorable. Los exámenes regulares de la médula ante cambios en el hemograma ofrecen la mejor oportunidad para diagnosticar la progresión de la médula y tiempo para analizar las opciones terapéuticas. La interpretación de las anomalías cromosómicas específicas indicadoras de progresión clonal a MDS y AML se analiza en detalle en el Capítulo 2. El paciente y su familia deben tomar la decisión de cómo proceder en consulta con un médico especializado en FA.

Pautas de tratamiento para los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda

No hay una terapia estándar para los pacientes con FA con MDS o AML. Las opciones terapéuticas son HCT con o sin quimioterapia de inducción previa y ensayos de fase I/II sobre MDS o AML. El tratamiento quimioterapéutico se debe realizar en centros especializados en FA. Como la quimioterapia puede causar mielosupresión grave,

prolongada o incluso irreversible en pacientes con FA, se deben considerar planes de respaldo para un rescate de células madres potencial. Si los pacientes tienen MDS o AML en el momento del diagnóstico de la FA, se puede administrar quimioterapia de baja intensidad como preparación del paciente para el trasplante. Los reportes publicados de esquemas quimioterapéuticos contra la AML en pacientes con FA son escasos y limitados debido a la falta de seguimiento longitudinal. Sigue siendo poco claro si la quimioterapia antes del trasplante mejora o empeora los resultados [16].

Opciones de tratamiento contra la insuficiencia de la médula ósea

Transfusiones

La aparición de anemia en los pacientes con FA es gradual. Se debe hacer un monitoreo estricto de los niveles de hemoglobina, al menos cada 3-4 meses desde el diagnóstico, para poder indicar el tratamiento antes de que sea necesaria una transfusión con concentrado de glóbulos rojos. Se debe considerar el tratamiento de la anemia cuando el nivel de hemoglobina del paciente cae de manera constante por debajo de 8 g/dl o el paciente padece otros trastornos cardíacos o pulmonares que requieren una concentración más alta de hemoglobina. La práctica de transfusión se debe minimizar, especialmente si el objetivo del tratamiento es el HCT.

Todos los pacientes con FA deben recibir glóbulos rojos que se hayan filtrado para eliminar los leucocitos y reducir el riesgo de infección por citomegalovirus (CMV). En algunos centros se utilizan solamente glóbulos rojos con CMV negativo, mientras que en la mayoría se acepta la eliminación de leucocitos como una alternativa igual de eficaz a los hemoderivados con CMV negativo. Se deben utilizar hemoderivados irradiados para evitar la enfermedad del injerto contra el huésped (GvHD) asociada con la transfusión, especialmente si se considera el trasplante. La compatibilidad de antígenos ampliada de los glóbulos rojos transfundidos puede ser importante para los pacientes de ciertos grupos raciales que suelen tener una incompatibilidad de antígeno menor. Los pacientes no deben recibir transfusiones de sangre de familiares directos debido al riesgo de desarrollar aloinmunización que aumentaría el riesgo de rechazo del injerto después del HCT. La sangre de donantes designados no relacionados no ofrece un aumento en la seguridad de la transfusión y puede demorar la transfusión necesaria.

Trasplante de células hematopoyéticas

La única opción curativa para la insuficiencia de la médula ósea (BMF) en pacientes con FA es un trasplante de células hematopoyéticas (HCT). Los resultados de supervivencia después de un HCT han mejorado de manera significativa para los pacientes con FA, principalmente debido a la remisión temprana para recibir el HCT antes de la aparición de MDS o AML, a las

mejoras en los planes de tratamiento y compatibilidad de HLA entre el paciente y el donante y a la mejora en los cuidados paliativos antes, durante y después del trasplante.

Últimos avances en trasplante de células hematopoyéticas

A partir de los estudios de instituciones y del registro realizados hasta la fecha, recientemente han ocurrido seis avances:

- Las tasas de supervivencia después del HCT continúan mejorando, especialmente en pacientes que se someten a trasplantes de donantes alternativos.
- El trasplante de donantes de familia directa y no relacionados tiene resultados similares.
- El trasplante sin radiación puede ser satisfactorio para pacientes con FA.
- La radiación durante el trasplante está claramente asociada a un riesgo mayor de cáncer tardío en series más grandes de personas sin FA. Se necesitan más estudios para determinar si un protocolo de acondicionamiento con radiación o sin radiación aumenta el riesgo de cáncer en pacientes con FA.
- Para los pacientes sin un donante de familia directa con una compatibilidad de 10/10 o 9/10, un donante no relacionado adulto con una compatibilidad de 10/10 o 9/10 y la sangre de cordón umbilical (UCB) con una compatibilidad de 10-8/10 (o tal vez menos) están asociados con buenos resultados.
- El trasplante haploidéntico puede ser satisfactorio para pacientes con FA sin otra opción de donante.
- En los pacientes con FA trasplantados, la aparición de GvHD aguda o crónica aumenta el riesgo de cáncer tardío.

Trasplante de células hematopoyéticas de un hermano donante

En el pasado, se administraba irradiación corporal total (TBI) de campo limitado a los pacientes con FA con un hermano donante con un antígeno leucocitario humano (HLA) idéntico, pero en la actualidad, gracias al uso de esquemas que contienen fludarabina (FLU) de acondicionamiento, la TBI suele aplicarse mucho menos a los pacientes con FA y BMF que tienen hermanos donantes con HLA compatible [17]. Bonfim et al. reportaron que 85 pacientes con FA (mediana de edad de 9 años, rango de 3 a 34 años) y un hermano donante compatible fueron trasplantados con un esquema sin radiación [18]. El tratamiento consistió en ciclofosfamida (CY) (15 mg/kg durante 4 días; 60 mg/kg dosis total) junto con inmunosupresión mediante metotrexato (MTX) y ciclosporina (CSA) para prevenir la GvHD. La tasa de supervivencia de cinco años para todos los pacientes fue de aproximadamente 85 % y 96 % entre los 48 pacientes que tenían menos de 10 años en el momento del HCT.

La reducción de células T disminuye el riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped

El grupo de Minnesota reportó que la reducción de células T de la médula ósea de los hermanos donantes disminuyó el riesgo de GvHD [19]. En este reporte, los pacientes recibieron un acondicionamiento con CY (5 mg/kg durante 4 días; 20 mg/kg de dosis total), FLU (35 mg/m² durante 5 días; 175 mg/m² de dosis total) y globulina antitimocita (ATG) (30 mg/kg durante 5 días; 150 mg/kg de dosis total) seguido de la infusión de médula con células T reducidas mediante CSA y metilprednisolona o micofenolato mofetilo (MMF) para prevenir la GvHD. De los 23 pacientes (mediana de edad de 8.5 años, con rangos de 3.2 a 43.3 años) incluidos en el estudio, el 92 % sobrevivió al menos cinco años [19]. Estos

resultados indican que, en la medida de lo posible, debe emplearse la reducción de células T para disminuir el riesgo de GvHD.

Trasplante de células hematopoyéticas de donante no relacionado

La mayoría de los pacientes con FA no tienen un hermano donante con HLA idéntico no afectado, por lo que es necesario explorar tipos alternativos de donante. Los dos tipos de donantes más frecuentes son los adultos voluntarios registrados en organizaciones como el Programa Nacional de Donantes de Médula (NMDP) y la sangre de cordón umbilical (UCB) no relacionada que se obtiene de la placenta después del nacimiento de un bebé. Recientemente, también se ha explorado el empleo de donantes haploidénticos como una fuente de donantes alternativa.

El grupo de Minnesota reportó los resultados del HCT en 48 pacientes con FA (con rango de edades de 1.7 a 34.3 años) con anemia aplásica o MDS que recibieron FLU, CY, ATG y TBI en dosis baja (300 cGy) seguido del trasplante de médula ósea con células T reducidas y compatibilidad de HLA 7-8/8 (32 pacientes) o mediante UCB con incompatibilidad de HLA (16 pacientes) si no había un donante no relacionado disponible [20]. En este estudio, los receptores de médula ósea injertaron con una mediana de 11 días (con un rango de 9 a 23 días); mientras que solo el 88 % de los receptores de sangre de cordón umbilical injertaron con una mediana de 19 días (con un rango de 10 a 40 días). La incidencia de GvHD aguda y crónica fue baja (12 % y 6 %, respectivamente), con resultados similares en pacientes trasplantados con médula ósea y UCB. La supervivencia en general para toda la cohorte fue del 78 % con una mediana de 2.9 años (con un rango de 0.6 a 6.3 años). Sin embargo, los pacientes sin antecedentes de infección oportunista o transfusiones tuvieron una probabilidad de supervivencia a los cinco años del 92 % [20].

En 2017, el grupo de Cincinnati reportó resultados de un estudio de varias instituciones en el que se probó un esquema de acondicionamiento sin radiación, que reemplaza la TBI con busulfán (BU) para pacientes que se someten al HCT de donante alternativo, incluidos los trasplantes haploidénticos. Cuarenta y cinco pacientes (mediana de edad de 8.2 años, rango de 4.3 a 44 años), con anemia aplásica o MDS, recibieron FLU, CY y ATG en combinación con BU seguido del trasplante de células madres de sangre periférica con reducción de células T. Todos los pacientes salvo uno injertaron con una mediana de nueve días (rango de 7 a 15). La incidencia de GvHD aguda fue baja, del 7 %. Tres pacientes desarrollaron GvHD crónica limitada y ninguno presentó GvHD crónica extensiva. La mediana de tiempo de seguimiento fue 41 meses y la supervivencia en general a los tres años fue del 80 %. Los 19 pacientes menores de 10 años que recibieron un trasplante por insuficiencia de la médula ósea grave y con una dosis más baja de BU sobrevivieron [21]. Actualmente, este grupo de investigadores está probando un enfoque ajustado al riesgo para emplear el trasplante sin radiación mediante la administración de dosis más bajas de BU a los pacientes con aplasia y dosis más altas a los pacientes con MDS o AML.

Los costos de los HCT de donantes no relacionados y sangre de cordón umbilical son prohibitivos en muchos países; por tanto, se ha explorado el empleo de donantes haploidénticos como una alternativa de donante. Los resultados han mejorado de manera drástica para el HCT de donante alternativo con el empleo de ciclofosfamida (CY) después del HCT (PT) para la prevención de GvHD, una estrategia que crea desafíos específicos en

pacientes con FA sensibles a la CY. En 2017, Bonfim et al. reportaron los resultados de este enfoque en 30 pacientes con FA después de un esquema de preparación de FLU, TBI (200-300 cGy) y CY con o sin ATG [22]. Todos los pacientes recibieron PT-CY (2 dosis de 25 mg/kg/d) seguido de CSA y MMF. Todos los pacientes injertaron en el subgrupo de pacientes que no recibieron ATG (n = 14), pero cuya evolución de HCT se complicó debido a tasas altas de GvHD crónica y aguda, y solo 8 pacientes habían sobrevivido para el momento del reporte. En el subgrupo que recibió ATG (n = 16), 14 pacientes habían logrado el injerto, las tasas de GvHD graves fueron menores y 13 pacientes están vivos. La supervivencia general a un año para toda la cohorte fue del 73 %. Estos datos demuestran que el trasplante de donante haploidéntico con PT-CY es factible para los pacientes con FA sin un donante de familia directa o no relacionado compatible; sin embargo, los trasplantes haploidénticos todavía conllevan desafíos [22] y deben considerarse para los pacientes con FA solo si no hay otras alternativas.

En 2018, el grupo de Minnesota comparó los resultados del HCT de hermanos donantes con HLA compatible (MDS) (n = 17) con el HCT de donantes alternativos (n = 57) efectuados a pacientes con FA que tenían anemia aplásica grave entre 2001 y 2016 [23]. La supervivencia general a los cinco años fue del 94 % para el HCT de MSD frente al 86 % del HCT de donante alternativo; el injerto de neutrófilos fue del 100 % frente al 95 % y la recuperación de plaquetas fue del 100 % frente al 89 %. La GvHD aguda fue del 6 % frente al 12 %, la GvHD aguda grave fue del 6 % frente al 4 % y la GvHD crónica fue del 0 % frente al 7 %, sin diferencias de importancia estadística observadas por tipo de trasplante. Estos datos demuestran que se debe considerar el HCT de donante alternativo cuando un paciente está cerca de depender de una transfusión, momento similar para el HCT de MDS, en pacientes con BMF asociada a FA.

Indicaciones para el trasplante de células hematopoyéticas de hermano o donante alternativo

Los criterios de elegibilidad para considerar el HCT de un hermano o donante alternativo son los siguientes:

- Anemia aplásica (hemoglobina [Hgb] <8 g/dl o recuento absoluto de neutrófilos (ANC) <500/μl o recuento de plaquetas <20,000/μl)
 - MDS o AML
 - Anomalías citogenéticas complejas progresivas que se conoce que están asociadas con un tumor maligno
 - Ausencia de infecciones activas
 - Donante disponible
- Orden de prioridad
- Hermano con alelo compatible HLA 10/10 (seguido de 9/10)
 - Familiar con alelo compatible HLA 10/10 (seguido de 9/10) que no es un hermano
 - Voluntario adulto no relacionado con alelo compatible HLA 10/10 (seguido de 9/10)
 - UCB compatible con antígeno HLA 10-8/10

Indicaciones para el trasplante de células hematopoyéticas

Con resultados similares, las indicaciones para el HCT de donante alternativo son las mismas que para el HCT de hermano donante. Para los pacientes con un riesgo excepcional de mortalidad relacionada con HCT (p. ej., los pacientes con disfunción

orgánica grave, los que tienen 35 años o más y los que presentan tumores malignos preexistentes o infecciones sistémicas potencialmente mortales), se pueden considerar primero opciones terapéuticas alternativas, como el uso de andrógenos.

En el caso de los pacientes con FA que desarrollan citopenias persistentes y graves o evidencia de MDS o AML, se debe considerar el HCT siempre que los pacientes no tengan una edad demasiado avanzada y posean una función orgánica adecuada. Hay investigaciones clínicas en curso para determinar si el HCT practicado antes es una posibilidad para los pacientes con mutaciones genéticas específicas que se considera que tienen un riesgo especialmente alto de progresión rápida a MDS o AML y que enfrentan tiempos de supervivencia notablemente más cortos (p. ej., mutaciones genéticas relacionadas con *BRCA*) [24].

Enfermedad del injerto contra el huésped

La enfermedad del injerto contra el huésped (GvHD) ocurre cuando el sistema inmunitario trasplantado del donante reconoce al paciente como “extraño” e intenta rechazar los tejidos ajenos. A veces, esta enfermedad aparece después de un HCT porque el sistema inmunitario del donante se trasplanta junto con las células madre hematopoyéticas (HSC) del donante, que son responsables de la recuperación de la médula y de la reconstitución de los hematíes. Si bien la GvHD puede afectar a cualquier paciente que se somete a un HCT alogénico, la enfermedad tiende a ser más frecuente y grave en los receptores de donantes incompatibles. Los signos y síntomas de los dos tipos de GvHD (aguda y crónica) se detallan en la Tabla 2. La enfermedad del injerto contra el huésped puede ocurrir independientemente del enfoque profiláctico utilizado. Cuanto más grave es la GvHD (p. ej., enfermedad de grado 3 o 4), más alto es el riesgo de muerte, principalmente debido a infección. En caso de ocurrir la GvHD, el tratamiento habitual de primera línea es un esteroide (metilprednisolona).

Tabla 2. Signos y síntomas de GvHD aguda y crónica.

enfermedad del injerto contra el huésped (GvHD)	
GvHD aguda	GvHD crónica
Erupción cutánea (ampollas con enfermedad más grave)	Erupción cutánea, despigmentación
Náuseas persistentes	Caída del cabello
Diarrea	Boca seca, caries dentales
Ictericia	Sequedad ocular
	Llagas en la boca, candidiasis
	Uñas acanaladas o frágiles
	Falta de aire, intolerancia al ejercicio
	Anorexia, pérdida de peso
	Rigidez articular

Infecciones

La infección después del HCT puede ser una complicación importante para los pacientes con FA debido a su sensibilidad especial a la quimiorradioterapia y, en algunos casos, al período extenso de neutropenia antes del HCT. Generalmente se utilizan esquemas antibióticos profilácticos después del HCT para reducir el riesgo de infección. La mayoría de los pacientes reciben tratamiento con trimetoprima/sulfametoxazol (Bactrim) durante

un año después del trasplante y con otros antibacterianos y antifúngicos hasta al menos el día 100 posterior al HCT. La duración de la terapia profiláctica para prevenir las infecciones depende del grado de inmunosupresión, del nivel absoluto de células T CD4 del paciente, de la aparición de GvHD crónica o aguda y de los antecedentes de complicaciones infecciosas del paciente.

Atención de seguimiento a largo plazo para el trasplante de células hematopoyéticas

Se debe pensar en el seguimiento a largo plazo después del HCT para los pacientes con FA como una parte indispensable de la atención médica de rutina. El Children’s Oncology Group ha elaborado pautas para la atención a largo plazo de supervivientes de cáncer infantil [25]. Además, la Sociedad Americana para el Trasplante de Sangre y Médula Ósea, el Grupo Europeo para el Trasplante de Sangre y Médula Ósea y el Centro para la Investigación Internacional de Trasplantes de Sangre y Médula Ósea recientemente han emitido recomendaciones, [26] que incluyen prácticas sugeridas de detección y prevención para los supervivientes de un HCT adultos. Muchas de estas recomendaciones también aplican a los pacientes con FA que se han sometido a un HCT.

Todos los pacientes tratados con HCT, incluidos aquellos con FA, están sujetos a complicaciones de salud conocidas como “efectos tardíos” que aparecen mucho tiempo después del trasplante. Estos efectos incluyen el rechazo tardío del injerto, la GvHD crónica y aguda recurrente y los efectos de la terapia prolongada con esteroides, como hipertensión, hiperglucemia y osteonecrosis (pérdida de hueso principalmente en las articulaciones de la cadera, las rodillas y los hombros). Otros efectos tardíos del HCT como la baja estatura y la esterilidad no se han evaluado de manera formal en pacientes con FA, dado que son problemas preexistentes en la mayoría de ellos. Los efectos tardíos del trasplante pueden afectar negativamente la salud física y mental, la calidad de vida, el crecimiento, el desarrollo, la educación y el empleo del paciente (Tabla 3). En consecuencia, se debe evaluar el desarrollo de efectos tardíos con regularidad [27-36].

Tabla 3. Efectos adversos a largo plazo posibles y sus causas en pacientes con FA.

Órgano o sistema afectado	Efectos adversos	Causas
General	Baja estatura	FA, HCT
	Cáncer primario o secundario	FA, HCT, GvHD
Piel	Pigmentación	FA, GvHD
	Sequedad	FA, GvHD
	Engrosamiento	FA, GvHD
Sistema nervioso central	Efectos secundarios de la radiación	HCT

Órgano o sistema afectado	Efectos adversos	Causas
Ojos	Cataratas	HCT
	Ojos muy secos (Síndrome seco o de Sjögren)	GvHD
	Retinitis	HCT
Oídos, nariz y garganta	Sinusitis crónica	GvHD
	Pérdida de la audición	FA, HCT
	Boca muy seca (Síndrome seco o de Sjögren)	GvHD
Corazón	Anomalías congénitas	FA
	Sobrecarga de hierro	Transfusiones de sangre
Pulmones	Efectos secundarios del HCT	HCT, GvHD
Hígado	Enfermedad hepática crónica (transaminitis o colestasis)	HCT, GvHD
	Sobrecarga de hierro	FA o tratamiento de HCT (transfusiones)
Riñones y sistema genitourinario	Anomalías congénitas	FA
	Insuficiencia renal crónica	HCT
Aparato GI	Anomalías congénitas	FA
	Retraso del crecimiento	FA, GvHD
	Problemas funcionales (p. ej., malabsorción)	FA, GvHD
Endocrino	Diabetes	FA, GvHD
	Hipotiroidismo	FA, HCT
Gonadal	Masculinización (virilización)	Andrógenos
	Infertilidad	FA, HCT
	Menopausia precoz	FA, HCT
Musculoesquelético	Anomalías de manos y brazos	FA
	Displasia de cadera	FA
Psicológico	Problemas psicológicos (p. ej., ansiedad, depresión)	FA, HCT, GvHD

Consideraciones prácticas para la atención de seguimiento a largo plazo

En la Tabla 4, se especifican las pautas generales para el seguimiento a largo plazo de los pacientes con FA a partir del año después del HCT [27, 37-39]. Los planes de atención a largo plazo deben personalizarse según las necesidades específicas de cada paciente con FA bajo la supervisión de un equipo de atención a largo plazo conformado por el médico del HCT, un hematólogo principal y un equipo de especialistas multidisciplinario.

Tabla 4. Pautas generales de seguimiento a largo plazo después del HCT para pacientes con FA.

	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	Anual
Controles regulares, incluidos los antecedentes del paciente y el examen físico	X	X	X	X	X	X
HEMATOLOGÍA						
Hemogramas	X	X	X	X	X	X
Aspirado de médula ósea Pruebas de quimerismo Estudios de citogenética	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	
Medir los niveles de ferritina y hierro Realizar T2*MRI si los niveles de ferritina son altos	Si hay indicación clínica	Repetir si la prueba anterior fue anormal	Repetir si la prueba anterior fue anormal	Repetir si la prueba anterior fue anormal	Repetir si la prueba anterior fue anormal	
INMUNOLÓGICO						
Evaluar el fenotipo y la función inmunitarios.	X	Repetir si la prueba anterior fue anormal	Repetir si la prueba anterior fue anormal			
Medir los niveles de inmunoglobulinas G, A y M.	X	Repetir si la prueba anterior fue anormal	Repetir si la prueba anterior fue anormal	Repetir si la prueba anterior fue anormal	Repetir si la prueba anterior fue anormal	
Administrar inmunizaciones (incluida la vacuna contra el VPH).	X	Según el cronograma.				Administrar los refuerzos necesarios.
CARDÍACO						
Medir el lipidograma en ayuno (niveles de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos).	X	Repetir si la prueba anterior fue anormal	X	Repetir si la prueba anterior fue anormal	X	Repetir si la prueba anterior fue anormal.
ECG	X	Repetir si la prueba anterior fue anormal	Repetir si la prueba anterior fue anormal	Repetir si la prueba anterior fue anormal	X	Repetir si la prueba anterior fue anormal.
Ecocardiograma	X	Repetir si la prueba anterior fue anormal	Repetir si la prueba anterior fue anormal	Repetir si la prueba anterior fue anormal	X	Repetir si la prueba anterior fue anormal.
PULMONAR						
Realizar pruebas de la función pulmonar para descartar enfermedades obstructivas o restrictivas	X	Repetir si la prueba anterior fue anormal	Repetir si la prueba anterior fue anormal	Repetir si la prueba anterior fue anormal	X	
HEPÁTICO						

	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	Anual
Medir la prueba de la función hepática.	X	X	X	X	X	X
Si los valores de la prueba de la función hepática son altos, considerar la necesidad de una biopsia del hígado.	Solo si la prueba anterior fue anormal.					
Medir los niveles de ferritina y hierro Realizar T2*MRI si los niveles de ferritina son altos	Si hay indicación clínica	Repetir si la prueba anterior fue anormal	Repetir si la prueba anterior fue anormal	Repetir si la prueba anterior fue anormal	Repetir si la prueba anterior fue anormal	

RENAL

Medir los niveles de electrolitos, BUN y creatinina en orina.	X	X	X	X	X	X
Realizar un análisis de orina.	X		X		X	

ENDOCRINO Y METABOLISMO

Realizar una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral (OGTT).	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica
Medir los niveles de TSH y FT4.	X	X	X	X	X	X
Medir los niveles de FSH y LH en pacientes menores de 10 años. Medir los niveles de estradiol en pacientes mujeres mayores de 10 años. Medir los niveles de testosterona en pacientes varones mayores de 11 años.	X	X	X	X	X	Según necesidad.
Medir los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 en pacientes menores de 18 años.	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	
Medir los niveles de 25-OH vitamina D y calcio.	X	X	X	X	X	X
Evaluar la edad ósea en pacientes de 5 a 18 años.	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	
Exploración DXA (con ajuste de estatura).	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica

	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	Anual
CRECIMIENTO Y DESARROLLO						
Graficar la estatura y el peso del paciente en un cuadro de crecimiento.	X	X	X	X	X	X
Evaluación neuropsicológica.	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	
CABEZA Y CUELLO						
Evaluación oftalmológica	X	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Si hay indicación clínica	Según necesidad.
Prueba de detección de cáncer de cabeza y cuello (realizada por un especialista en cabeza y cuello)	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses
Evaluación de la audición	X		Según necesidad.		Según necesidad.	
Evaluaciones dentales bianuales	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses
GINECOLÓGICO						
Evaluación ginecológica general y detección de cáncer en pacientes mujeres mayores de 13 años	X	X	X	X	X	X
DERMATOLOGÍA						
Evaluar los nevos y controlar el cáncer de piel.	X	X	X	X	X	X
Pruebas para descartar la GvHD de piel.	X	X	X	X	X	X

Tratamientos alternativos contra la insuficiencia de la médula ósea

Si los hemogramas disminuyen a niveles graves (Tabla 1) y no es posible o no se prefiere el tratamiento con HCT, se pueden mantener los hemogramas y la calidad de vida de los pacientes con FA con terapias alternativas.

Andrógenos

Los andrógenos sintéticos, como la oximetolona y el danazol, se emplean para tratar las citopenias en pacientes con FA desde hace más de 50 años. Los andrógenos actúan principalmente sobre los glóbulos rojos y las plaquetas, pero también pueden mejorar los recuentos de neutrófilos [40, 41]. Más de la mitad de los pacientes con FA que recibieron tratamiento con andrógenos muestran una respuesta al menos de forma transitoria, aunque un subconjunto de pacientes que inicialmente muestran una respuesta puede volverse resistente con el tiempo. Es posible que un porcentaje del 10 % al 20 % de los pacientes que reciben terapia androgénica con dosis bajas nunca necesiten un HCT, a menos que desarrollen MDS o AML. En consecuencia, la terapia androgénica puede demorar el trasplante durante meses y hasta años en pacientes con respuesta al tratamiento [42].

El tratamiento con andrógenos utilizado para demorar el HCT puede asociarse con los siguientes riesgos y complicaciones:

- Los andrógenos no previenen la progresión a MDS/AML.
- Los andrógenos pueden aumentar la posibilidad de presentar trastornos hepáticos o de otro tipo, lo que puede complicar el HCT.
- La administración de andrógenos puede aumentar la edad a la que los pacientes con FA se someten al HCT.
- Los pacientes pueden tener infecciones víricas adquiridas, lo que puede representar un problema durante un HCT.

Se debe monitorear de forma prospectiva la presencia de anomalías en la prueba funcional hepática (LFT) y de tumores hepáticos en los pacientes con andrógenos recetados. Se deben realizar LFT de sangre cada 3 a 6 meses y una ecografía de hígado cada 6 a 12 meses. Si los niveles de aumento de las transaminasas hepáticas son de 3 a 5 veces más de lo normal, se debe disminuir de forma gradual la dosis de andrógenos hasta que los análisis de sangre mejoren. Los adenomas de hígado asociados con andrógenos (tumores benignos) pueden desarrollarse en el tratamiento a largo plazo y se deben principalmente a las toxicidades hepáticas celulares de los andrógenos alquilados alfa 17. Los adenomas hepáticos pueden desaparecer después de suspender los andrógenos, pero algunos persisten durante años después de finalizada la terapia androgénica. Los adenomas hepáticos no son una contraindicación para el HCT. Si las pruebas de detección arrojan una preocupación de carcinoma hepatocelular, se debe considerar una biopsia de hígado usando una técnica apropiada para el riesgo de hemorragia del paciente. Incluso sin factores de riesgo adicionales, puede darse la transformación de los adenomas hepáticos benignos en malignos tras años de tratamiento con andrógenos [43].

Oximetolona

Desde 1961, el andrógeno más utilizado es la oximetolona [40, 41]. La dosis inicial de oximetolona generalmente es ~2 mg/kg/día, pero se pueden requerir dosis altas como 5 mg/kg/día. La mayoría de los pacientes que muestran una respuesta lo hacen en tres a cuatro meses con estabilización de la disminución de los recuentos o un aumento en los recuentos de hemoglobina o plaquetas. Si hay una respuesta, la estrategia general es disminuir de forma gradual y lenta la dosis diaria de oximetolona en disminuciones de

10 %-20 % cada tres a cuatro meses hasta obtener la dosis eficaz más baja con efectos secundarios mínimos. Con el tiempo, los efectos secundarios del crecimiento lineal acelerado (que acaba con el cierre prematuro de las placas de crecimiento) y del aumento de peso logran reducir de forma eficaz la dosis por kilogramo de peso corporal de la persona; en consecuencia, la dosis por kilogramo de peso corporal del paciente debe recalcularse antes de ajustar la dosis.

Se debe asesorar al paciente (femenino y masculino) y a su familia sobre los efectos secundarios posibles de la oximetolona. Se deben emplear todos los esfuerzos para minimizar los efectos secundarios mediante la disminución gradual de la dosis hasta la dosis eficaz mínima cuando sea posible. El tratamiento del acné agresivo de las lesiones en el rostro y la espalda puede aumentar la tolerancia del tratamiento. Antes de la receta, se debe conversar sobre los efectos secundarios masculinizantes, como el oscurecimiento y la aparición de vello en los labios/ingles/axilas y la profundización de la voz. El uso de andrógenos a largo plazo puede derivar en la contracción o desarrollo alterado de los testículos en hombres debido a la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

Si no se observa respuesta después de tres a cuatro meses, ante la ausencia de otras causas de citopenias como infecciones víricas, bacterianas o fúngicas, se debe suspender la administración de oximetolona (aunque hay reportes anecdóticos poco frecuentes de pacientes que responden al tratamiento después de seis meses o más). La estabilización de los niveles de hemoglobina se puede observar antes que las mejoras en los recuentos de plaquetas; las respuestas en los leucocitos pueden ocurrir más tarde o nunca.

Danazol

En algunos reportes [44-46] en la bibliografía, se muestra que tanto las pacientes femeninas de la FA y como los pacientes masculinos pueden beneficiarse del tratamiento con danazol, un andrógeno sintético atenuado que produce menos efectos virilizantes que la oximetolona y puede causar menos complicaciones hepáticas. En un estudio retrospectivo reciente, se demostró la eficacia del danazol en 7 de 8 pacientes con FA (dosis inicial de 3.5-7.7 mg/kg/día), incluidos 3 pacientes (2 mujeres y 1 hombre) que recibieron tratamiento satisfactorio durante más de tres años y 1 paciente (mujer) durante más de 10 años sin exhibir insuficiencia de la médula progresiva que requiera el trasplante de células madres [46]. Se desconoce la eficacia comparada de danazol frente a oximetolona para tratar la insuficiencia de la médula en pacientes con FA. El danazol se ha administrado en dosis de 200-800 mg/día (3.3-13.3 mg/kg/día para una mujer de 60 kg) durante meses a mujeres para tratar la endometriosis y todavía se utiliza como profilaxis a largo plazo contra el angioedema hereditario en una dosis aproximada de 5 mg/kg/día [47].

Metformina

La metformina es un medicamento aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. para tratar la diabetes mellitus que se ha mostrado prometedor para tratar los trastornos hematológicos en modelos de FA preclínicos. En estos estudios, la metformina aumentó los hemogramas y protegió las células contra el daño del ADN [48, 49]. Los investigadores de la Universidad de Harvard iniciaron un

ensayo clínico de fase I en 2017 para explorar si la metformina aumenta los hemogramas en pacientes con FA. Hasta junio de 2020, el ensayo todavía seguía reclutando a pacientes y aún no se han publicado sus resultados.

Quercetina

La Universidad de Cincinnati inició un ensayo clínico de fase I en 2012 para evaluar el perfil de seguridad de la terapia oral con quercetina en pacientes con FA. En los estudios se ha demostrado que las especies reactivas del oxígeno (ROS) sistémicas contribuyen a la fragilidad de las células progenitoras hematopoyéticas [50]. La quercetina, un flavonoide natural que se halla en las frutas y verduras, fagocita los radicales libres y posee propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antineoplásicas [51, 52]. El objetivo del estudio piloto de fase I fue determinar la seguridad y la eficacia a largo plazo de la administración de la quercetina a pacientes con FA. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la identificación de efectos de la quercetina en los hemogramas. La optimización de la dosis obtenida del ensayo de fase I derivó en el desarrollo de un ensayo de fase II sobre la quimioprevención de la quercetina que se inició en 2018 a cargo del grupo de Cincinnati. El objetivo de este ensayo de fase II es determinar la eficacia de una dosis diaria máxima de quercetina (4,000 mg/día) para reducir los micronúcleos yugales como un marcador sustituto del daño del ADN y la susceptibilidad al carcinoma escamocelular en pacientes con FA después del HCT. Hasta junio de 2020, el ensayo de fase II todavía seguía reclutando a pacientes y aún no se han publicado sus resultados.

Citocinas

Se ha evaluado la capacidad de numerosas citocinas para estimular la médula ósea deficiente en pacientes con FA, pero ninguna se ha mostrado totalmente satisfactoria. El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) [53] y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) [54] son citocinas que pueden mejorar el recuento de neutrófilos en pacientes con FA; sin embargo, el GM-CSF ya no está disponible para el uso clínico. El tratamiento con otras citocinas no ha demostrado beneficios para los pacientes con FA. Sin embargo, se están realizando pruebas cuidadosas de nuevos agentes como los medicamentos miméticos de la trombopoyetina en pacientes con FA [55].

Se puede considerar el tratamiento con G-CSF si la neutropenia está asociada con infecciones recurrentes o graves, especialmente si el recuento de neutrófilos se mantiene de manera persistente por debajo de $500/\text{mm}^3$ o como un puente a corto plazo para el trasplante. Sin embargo, es una preocupación si el tratamiento con citocinas estimulará el desarrollo o la progresión de anomalías citogenéticas. Históricamente, algunos pacientes también han demostrado mejoras en los niveles de hemoglobina o recuentos de plaquetas durante la terapia con G-CSF; estos efectos se deben muy probablemente al tratamiento o a la reducción de las infecciones. No se ha publicado el seguimiento a largo plazo. Por lo general, el tratamiento se debe discontinuar si el recuento de neutrófilos no logra mejorar después de ocho semanas de terapia con G-CSF.

Se recomienda un aspirado o biopsia de médula ósea con citogenética antes de iniciar el tratamiento con citocinas, dado el riesgo de estimular el crecimiento de un clon

leucémico. Se aconseja monitorear cada seis meses la morfología y la citogenética de la médula ósea en los pacientes tratados con citocinas. En el contexto de una indicación clínica apremiante de tratamiento con citocinas, como una infección aguda, no hay hallazgos que justifiquen la tolerancia de citocinas de los pacientes con anomalías clonales. En estos casos, la administración de citocinas hematopoyéticas debe considerarse solamente en consulta con especialistas en la atención de pacientes con FA.

Transfusiones de hemoderivados

Las transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas pueden ser necesarias antes de la cirugía en pacientes que presentan alguno de los siguientes:

- Anemia o trombocitopenia
- Insuficiencia de la médula progresiva
- Insuficiencia de la médula ósea que imposibilita toda perspectiva de un HCT temprano (debido a la falta de un donante aceptable, disfunción orgánica grave, comorbilidades, situaciones socioeconómicas o falta de interés en realizar un HCT como terapia)

Las transfusiones a largo plazo con glóbulos rojos y plaquetas pueden convertirse en una ayuda para los pacientes que no tienen a disposición otras opciones terapéuticas. Sin embargo, si el HCT es el objetivo, las transfusiones deben minimizarse.

Terapia génica

La terapia génica se ha empleado para tratar múltiples condiciones con un componente hematopoyético, como hemoglobinopatías [56], leucemia [57], inmunodeficiencias [58], enfermedad de almacenamiento lisosómico [59] y anemia de Fanconi. En los primeros ensayos clínicos de terapia génica con células madres para tratar la FA se utilizaron retrovirus para transportar los genes *FANCA* o *FANCC*. Sin embargo, este primer protocolo no dio como resultado ninguna corrección o solo logró una corrección pasajera de las células hematopoyéticas, una observación acorde con la complementación génica funcional solo a corto plazo [60-63].

En conjunto, las lecciones aprendidas de los ensayos clínicos sobre terapia génica iniciales y los estudios de modelos con animales preclínicos [64-67] condujeron a la elaboración de protocolos de ensayos clínicos mejorados. El primer ensayo satisfactorio con terapia génica en pacientes con variantes de *FANCA* demostró que la transferencia de genes hematopoyéticos mediados por lentivírico a las células madre hematopoyéticas seguido de la entrega en pacientes sin acondicionamiento generó un injerto satisfactorio y expansión de células con gen *FANCA* corregido [68]. En los estudios de laboratorio funcionales, también se ha demostrado que las células normales expresaban una proteína *FANCA* funcional, dado que las células eran resistentes a los agentes que dañan el ADN. Es importante señalar que no se han reportado eventos adversos en ninguno de los pacientes hasta la fecha en el estudio en curso. También se han iniciado ensayos con terapia génica clínicos adicionales para pacientes con variantes de *FANCA*. En estos ensayos se abordan otros desafíos con la

terapia génica de la FA, como el papel del acondicionamiento y la optimización del cultivo de células madres hematopoyéticas *ex vivo*.

Edición de genoma

La edición de genoma también se tiene en cuenta como una terapia útil para tratar la insuficiencia de la médula ósea en pacientes con FA, aunque actualmente las investigaciones están en las etapas preclínicas. Una característica diferenciadora clave entre la edición de genoma y la terapia génica es la modificación de genes precisos. Los sistemas de edición de genoma actuales incluyen las nucleasas con dedos de zinc (ZFN), las meganucleasas (MN), las nucleasas efectoras de tipo activador de la transcripción (TALEN) y el sistema de grupos de repeticiones palindrómicas cortas en intervalos regulares (CRISPR)/Cas9. Cada sistema es único, pero todos comparten la función de unir el ADN y generar una rotura en una o ambas cadenas del ADN. Después de esta rotura, el ADN se puede reparar a través de un proceso susceptible de error en el que se reconectan los extremos del ADN. Hasta la fecha, ZFN, TALEN y CRISPR/Cas9 se han utilizado para modificar el gen de la FA en laboratorio [69, 70]; sin embargo, como la edición de genoma causa roturas del ADN y se requieren proteínas de la FA para reparar dichas roturas, [71] posiblemente este método no sea viable para los pacientes con FA. Se necesita más investigación preclínica para determinar si la edición de genoma será eficaz para los pacientes con FA.



Resumen

La anemia de Fanconi (FA) es un trastorno genético que genera defectos en la reparación del ADN que afectan de manera negativa la estabilidad de las células madre hematopoyéticas (HSC). Como consecuencia, hay una alta probabilidad de que los pacientes con esta enfermedad presenten insuficiencia de la médula ósea (BMF) o progresión clonal al síndrome mielodisplásico (MDS) o leucemia mieloide aguda (AML). Actualmente, la única cura para la BMF es el trasplante de células hematopoyéticas (HCT). Las recomendaciones para el monitoreo clínico de la BMF se basan en la estabilidad de los hemogramas de sangre periférica y las anomalías clonales observadas en los exámenes seriados de la médula ósea. La decisión de realizar un HCT a los pacientes con FA y BMF o anomalías clonales, MDS o leucemia debe tomarse en consulta con un médico especializado en FA. Gracias a los avances recientes en los protocolos de HCT, las tasas de supervivencia continúan mejorando. Estos avances incluyen, entre otros, el conocimiento de que el HCT sin irradiación a todo el cuerpo es exitoso, que se debe practicar la reducción de células T cuando sea posible y que el HCT de donantes haploidénticos, no relacionados y relacionados incompatibles puede ser satisfactorio para los pacientes sin ninguna otra opción de donante. Los trasplantes, en general, debido a la enfermedad del injerto contra el huésped, los esquemas de acondicionamiento y los períodos extensos de inmunosupresión, confieren un mayor riesgo de aparición prematura de cáncer. Este dato señala que es fundamental el seguimiento estricto durante la atención a largo plazo después de un HCT. Las terapias emergentes como la terapia génica también prometen ser opciones curativas de la BMF en pacientes con FA y el futuro del tratamiento de la BMF para pacientes con FA sin duda cambiará a medida que la tecnología de terapia génica y edición de genoma madure y se establezca su eficacia.

El Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi reconoce las siguientes contribuciones de autores a la quinta edición:

Sección sobre insuficiencia de la médula ósea:

Zora R. Rogers, MD*

Sección sobre trasplante de células hematopoyéticas:

Margaret L. MacMillan, MD*

Stella Davies, MBBS, PhD, MCRP

John E. Wagner, MD

Sección sobre seguimiento a largo plazo:

Eva Guinan, MD*

Farid Boulad, MD

Maria Cancio, MD

Stella Davies, MBBS, PhD, MCRP

Sección de terapia génica:

Mark J. Osborn, PhD*

Christen L. Ebens, MD, MPH

* *Presidente del Comité de la Sección*

Referencias

1. Auerbach, A.D., *Fanconi anemia and its diagnosis*. *Mutat Res*, 2009. 668(1-2): p. 4-10.
2. Parikh, S. and M. Bessler, *Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes*. *Curr Opin Pediatr*, 2012. 24(1): p. 23-32.
3. Shimamura, A. and B.P. Alter, *Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes*. *Blood Rev*, 2010. 24(3): p. 101-22.
4. Alter, B.P., *Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001*. *Cancer*, 2003. 97(2): p. 425-40.
5. Kutler, D.I., et al., *A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR)*. *Blood*, 2003. 101(4): p. 1249-56.
6. Rosenberg, P.S., M.H. Greene, and B.P. Alter, *Cancer incidence in persons with Fanconi anemia*. *Blood*, 2003. 101(3): p. 822-6.
7. Huck, K., et al., *Delayed diagnosis and complications of Fanconi anaemia at advanced age--a paradigm*. *Br J Haematol*, 2006. 133(2): p. 188-97.
8. Butturini, A., et al. *Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi anemia registry study*. *Blood*, 1994. 85 (5): p. 1650-55.
9. Alter, B.P., et al., *Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome*. *Cancer Genet Cytogenet*, 2000. 117(2): p. 125-31.

10. Mehta, P.A., et al., *Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome--acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia*. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010. 203(2): p. 180-6.
11. Meyer, S., H. Neitzel, and H. Tonnies, *Chromosomal aberrations associated with clonal evolution and leukemic transformation in fanconi anemia: clinical and biological implications*. *Anemia*, 2012. 2012: p. 349837.
12. Rochowski, A., et al., *Patients with Fanconi anemia and AML have different cytogenetic clones than de novo cases of AML*. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. 59(5): p. 922-4.
13. Tonnies, H., et al., *Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor*. *Blood*, 2003. 101(10): p. 3872-4.
14. Cioc, A.M., et al., *Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics*. *Am J Clin Pathol*, 2010. 133(1): p. 92-100.
15. Vundinti, B.R., S. Korgaonkar, and K. Ghosh, *Incidence of malignancy and clonal chromosomal abnormalities in Fanconi anemia*. *Indian J Cancer*, 2010. 47(4): p. 397-9.
16. Mitchell, R., et al., *Haematopoietic cell transplantation for acute leukaemia and advanced myelodysplastic syndrome in Fanconi anaemia*. *Br J Haematol*, 2014. 164(3): p. 384-95.
17. Wagner, J.E., et al., *Hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia*, in *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 5th ed*, K.G. Blume, S.J. Forman, and F.R. Appelbaum, Editors. 2013, Blackwell Publishing, Ltd: Oxford.
18. Bonfim, C., *HLA-matched related bone marrow transplantation in 85 patients with Fanconi anemia: The Brazilian experience using cyclophosphamide 60 mg/kg*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. 18(2): p. S209.
19. Tan, P.L., et al., *Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation*. *Pediatr Blood Cancer*, 2006. 46(5): p. 630-6.
20. MacMillan, M.L., et al., *Alternative donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia*. *Blood*, 2015. 125(24): p. 3798-804.
21. Mehta, P.A., et al., *Radiation-free, alternative-donor HCT for Fanconi anemia patients: results from a prospective multi-institutional study*. *Blood*, 2017. 129(16): p. 2308-15.
22. Bonfim, C., et al., *Haploidentical bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide for children and adolescents with Fanconi anemia*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017. 23(2): p. 310-17.
23. Ebens, C.L., et al., *Comparable outcomes after HLA-matched sibling and alternative donor hematopoietic cell transplantation for children with Fanconi anemia and severe aplastic anemia*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018. 24(4): p. 765-71.
24. Wagner, J.E., et al., *Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia*. *Blood*, 2004. 103(8): p. 3226-9.
25. Children's Oncology Group, *Long-term follow-up guidelines for children's cancer survivors*. 2020. Accessed: <http://www.survivorshipguidelines.org>
26. Majhail, N.S., et al., *Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. 18: p. 348-71.

27. Anur, P., et al., *Late effects in patients with Fanconi anemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from alternative donors*. Bone Marrow Transplant, 2016. 51(7): p. 938-44.
28. Armenian, S.H., et al., *Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: survivorship and outcomes*. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. 60(6): p. 1063-8.
29. Baker, K.S., et al., *Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study*. *Blood*, 2007. 109(4): p. 1765-72.
30. Boulad, F., S. Sands, and C. Sklar, *Late complications after bone marrow transplantation in children and adolescents*. *Curr Probl Pediatr*, 1998. 28(9): p. 273-97.
31. Filipovich, A.H., et al., *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005. 11(12): p. 945-56.
32. Leiper, A.D., *Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part II*. *Br J Haematol*, 2002. 118(1): p. 23-43.
33. Leiper, A.D., *Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part I*. *Br J Haematol*, 2002. 118(1): p. 3-22.
34. Pulsipher, M.A., et al., *National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-specific long-term follow-up guidelines*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. 18(3): p. 334-47.
35. Rizzo, J.D., et al., *Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006. 12(2): p. 138-51.
36. Socie, G., et al., *Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation*. *Blood*, 2003. 101(9): p. 3373-85.
37. Bonfim, C., et al., *Long-term survival, organ function, and malignancy after hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016. 22(7): p. 1257-63.
38. Dietz, A.C., et al., *Current knowledge and priorities for future research in late effects after hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes: consensus statement from the second pediatric blood and marrow transplant consortium international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017. 23(5): p. 726-35.
39. Dietz, A.C., et al., *Late effects screening guidelines after hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes: consensus statement from the second pediatric blood and marrow transplant consortium international conference on late effects after pediatric HCT*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017. 23(9): p. 1422-28.
40. Diamond, L.K. and N.T. Shahidi, *Treatment of aplastic anemia in children*. *Semin Hematol*, 1967. 4(3): p. 278-88.
41. Shahidi, N.T. and L.K. Diamond, *Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases*. *N Engl J Med*, 1961. 264: p. 953-67.
42. Paustian, L., et al., *Androgen therapy in Fanconi anemia: A retrospective analysis of 30 years in Germany*. *Pediatr Hematol Oncol*, 2016. 33(1): p. 5-12.

43. Velazquez, I. and B.P. Alter, *Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions*. Am J Hematol, 2004. 77(3): p. 257-67.
44. Basu, S., et al., *Fanconi anemia*. Indian J Pediatr, 1996. 63(3): p. 399-402.
45. Zatterale, A., et al., *Identification and treatment of late onset Fanconi's anemia*. Haematologica, 1995. 80(6): p. 535-8.
46. Scheckenbach, K., et al., *Treatment of the bone marrow failure in Fanconi anemia patients with danazol*. Blood Cells Mol Dis, 2012. 48(2): p. 128-31.
47. Zuraw, B.L., *Clinical practice. Hereditary angioedema*. N Engl J Med, 2008. 359(10): p. 1027-36.
48. Crossan, G.P., *Metformin: treating the cause of Fanconi anemia?* Blood, 2016. 128(24): p. 2748-50.
49. Zhang, Q.S., et al., *Metformin improves defective hematopoiesis and delays tumor formation in Fanconi anemia mice*. Blood, 2016. 128(24): p. 2774-84.
50. Sejas, D.P., et al., *Inflammatory reactive oxygen species-mediated hemopoietic suppression in Fancc-deficient mice*. J Immunol, 2007. 178(8): p. 5277-87.
51. Chen, S.F., et al., *Reappraisal of the anticancer efficacy of quercetin in oral cancer cells*. J Chin Med Assoc, 2013. 76(3): p. 146-52.
52. Kashyap, D., et al., *Fisetin and quercetin: promising flavonoids with chemopreventive potential*. Biomolecules, 2019. 9(5).
53. Rackoff, W.R., et al., *Prolonged administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) to patients with Fanconi anemia: a pilot study*. Blood, 1996. 88(5): p. 1588-93.
54. Guinan, E.C., et al., *Evaluation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of pancytopenia in children with fanconi anemia*. J Pediatr, 1994. 124(1): p. 144-50.
55. Ecsedi, M., et al., *Use of eltrombopag in aplastic anemia in Europe*. Ann Hematol, 2019. 98(6): p. 1341-50.
56. Thompson, A.A., et al., *Gene therapy in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia*. N Engl J Med, 2018. 378(16): p. 1479-93.
57. Maude, S.L., et al., *Tisagenlecleucel in children and young adults with B-Cell lymphoblastic leukemia*. New England Journal of Medicine, 2018. 378(5): p. 439-48.
58. Mamcarz, E., et al., *Lentiviral gene therapy combined with low-dose busulfan in infants with SCID-X1*. N Engl J Med, 2019. 380(16): p. 1525-34.
59. Biffi, A., et al., *Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy*. Science, 2013. 341(6148): p. 1233158.
60. Williams, D.A., J. Croop, and P. Kelly, *Gene therapy in the treatment of Fanconi anemia, a progressive bone marrow failure syndrome*. Curr Opin Mol Ther, 2005. 7(5): p. 461-6.
61. Liu, J.M., et al., *Engraftment of hematopoietic progenitor cells transduced with the Fanconi anemia group C gene (FANCC)*. Hum Gene Ther, 1999. 10(14): p. 2337-46.
62. Walsh, C.E., et al., *A functionally active retrovirus vector for gene therapy in Fanconi anemia group C*. Blood, 1994. 84(2): p. 453-9.
63. Muller, L.U. and D.A. Williams, *Finding the needle in the hay stack: hematopoietic stem cells in Fanconi anemia*. Mutat Res, 2009. 668(1-2): p. 141-9.
64. Galimi, F., et al., *Gene therapy of Fanconi anemia: preclinical efficacy using lentiviral vectors*. Blood, 2002. 100(8): p. 2732-6.

65. Molina-Estevez, F.J., et al., *Lentiviral-mediated gene therapy in Fanconi anemia-A mice reveals long-term engraftment and continuous turnover of corrected HSCs*. *Curr Gene Ther*, 2015. 15(6): p. 550-62.
66. Muller, L.U., et al., *Rapid lentiviral transduction preserves the engraftment potential of Fanca(-/-) hematopoietic stem cells*. *Mol Ther*, 2008. 16(6): p. 1154-60.
67. Rio, P., et al., *In vitro phenotypic correction of hematopoietic progenitors from Fanconi anemia group A knockout mice*. *Blood*, 2002. 100(6): p. 2032-9.
68. Rio, P., et al., *Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia*. *Nat Med*, 2019. 25(9): p. 1396-1401.
69. Rio, P., et al., *Targeted gene therapy and cell reprogramming in Fanconi anemia*. *EMBO Mol Med*, 2014. 6(6): p. 835-48.
70. Osborn, M.J., et al., *Fanconi anemia gene editing by the CRISPR/Cas9 system*. *Hum Gene Ther*, 2015. 26(2): p. 114-26.
71. Richardson, C.D., et al., *CRISPR-Cas9 genome editing in human cells occurs via the Fanconi anemia pathway*. *Nat Genet*, 2018. 50(8): p. 1132-39.

Capítulo 4

Tumores sólidos no relacionados con HNSCC en pacientes con anemia de Fanconi

Introducción

El riesgo y el manejo del cáncer es una preocupación importante para los pacientes con anemia de Fanconi (FA) debido a los defectos en la reparación del ADN asociados con esta enfermedad. Los tipos de cáncer de tumor sólido que se diagnostican con más frecuencia en pacientes con FA son el carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (HNSCC) y el carcinoma escamocelular ginecológico (SCC). Además del SCC ginecológico, los pacientes con FA también presentan otros tumores sólidos no relacionados con HNSCC. En este capítulo, se describen el tipo y la incidencia de los tumores sólidos no relacionados con HNSCC en 2,600 casos y series de casos de pacientes con FA reportados en la bibliografía médica de 1927 a 2018, así como extraídos de otras cohortes, lo que totaliza más de 5,500 pacientes con FA. Los pacientes con FA con algún tipo de cáncer fueron más de 500 en los reportes y series de casos y más de 200 en los reportes de cohorte. También se analizan los riesgos de cáncer actualizados en una cohorte de FA en el Programa de Síndromes de Insuficiencia de la Médula Ósea Hereditarios del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) [1]. Los datos comparativos incluyen los casos de cáncer publicados por

la Sociedad Americana contra el Cáncer (ACS) en 2019 y el registro de cáncer según la Epidemiología de Vigilancia y Resultados Finales (SEER) de los EE. UU. [2, 3]. La mayoría de los datos sobre tumores no relacionados con HNSCC se obtuvieron de pacientes con FA que no recibieron un trasplante de células hematopoyéticas (HCT), aunque este estado no siempre se expresó con claridad en los reportes, por lo que algunos de los análisis incluyen una combinación de pacientes trasplantados y no trasplantados.

Tumores no relacionados con HNSCC en pacientes con anemia de Fanconi

Las frecuencias de tipos de cáncer poco frecuentes en pacientes con FA en comparación con la población general reportadas por la Sociedad Americana contra el Cáncer (ACS) en 2019 se muestran en la Figura 1 [2]. Estos tipos de tumores sólidos poco frecuentes en pacientes con FA no siguen el modelo de frecuencia observado en la población general. Por ejemplo, los cinco tipos de cáncer no relacionados con HNSCC más frecuentes en la población general fueron de mama, de pulmón, de próstata, de colon y melanoma (Tabla 1, Figura 1A), mientras que los cinco tumores no relacionados con HNSCC principales en los reportes de casos y series de casos de FA fueron de cerebro, tumor de Wilms, de hígado, de esófago y de vulva (Tabla 1, Figura 1B). Los tipos de cáncer más reportados en todas las cohortes de pacientes con FA fueron similares: hepático, vulvar, cervical, esofágico y cerebral (Figura 1C). Más de 500 de los 2,600 casos reportados con FA presentaron al menos un tipo de cáncer; más de 70 tuvieron HNSCC y más de 200, leucemia, con aproximadamente 200 pacientes (alrededor de 1 en 13) con tumores no relacionados con HNSCC. Más de 80 pacientes presentaron al menos dos tipos de cáncer, aunque algunos de ellos probablemente no se trataron de tipos de cáncer poco frecuentes.

Tabla 1. Tumores sólidos no relacionados con HNSCC en la población general de los EE. UU. y en pacientes con FA.*

Población general	Reportes de casos de anemia de Fanconi	Casos de anemia de Fanconi en reportes de cohorte
Mama, pulmón, próstata, colon, melanoma, vejiga, linfoma, riñón, útero, páncreas, tiroides, recto, hígado, estómago, cerebro, esófago, cuello uterino, sarcoma, laringe, testículos, vulva, vagina, osteosarcoma, Wilms, neuroblastoma	Cerebro, hígado, Wilms, esófago, vulva, vagina, mama, neuroblastoma, sarcoma, cuello uterino, pulmón, linfoma, colon, estómago, riñón	Hígado, vulva, cuello uterino, esófago, cerebro, mama, Wilms, tiroides, pulmón, linfoma, zona anorrectal, osteosarcoma

* Más de 40,000 casos de la población general [2] y al menos dos casos en la FA.

Se observaron combinaciones de uno o dos casos de leucemia mieloide aguda (AML), cáncer de cerebro, tumor de Wilms y neuroblastoma en pacientes con mutaciones bialélicas en *FANCD1/BRCA2*, así como en algunos pacientes con mutaciones en *FANCN/PALB2*, pero no en otros genotipos. Los tipos de cáncer más frecuentes que ocurrieron como casos de cáncer individuales en otros genotipos fueron AML, de hígado, de esófago, de vulva y de mama. Algunos tipos de cáncer se reportaron en menos de 10 pacientes cada uno (es decir, de pulmón, de estómago, linfoma, de colon y sarcomas [carcinosarcoma corneal después de HCT y rhabdomyosarcoma]), así como casos individuales de osteosarcoma, retinoblastoma, hepatoblastoma, linfoma no hodgkiniano (NHL), sarcoma de células claras renales, cáncer de vejiga, de bronquios, de próstata, de cricoide, de testículos y de útero.

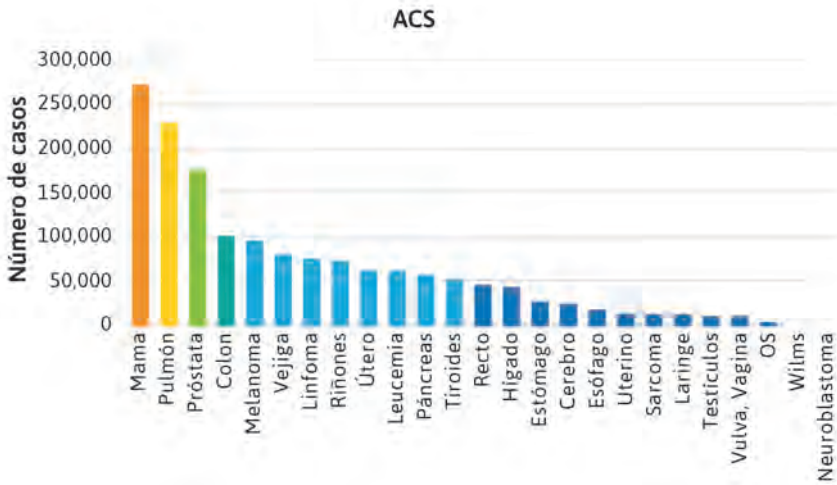


Figura 1A.

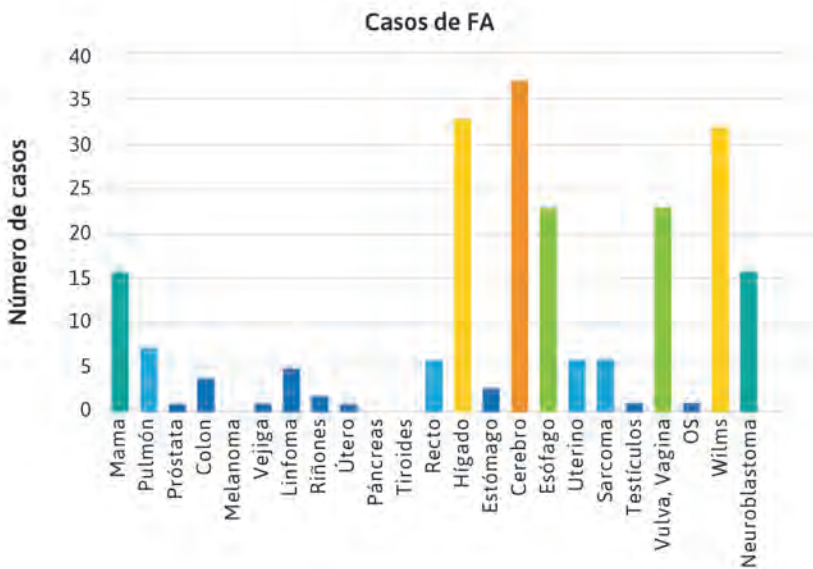


Figura 1B.

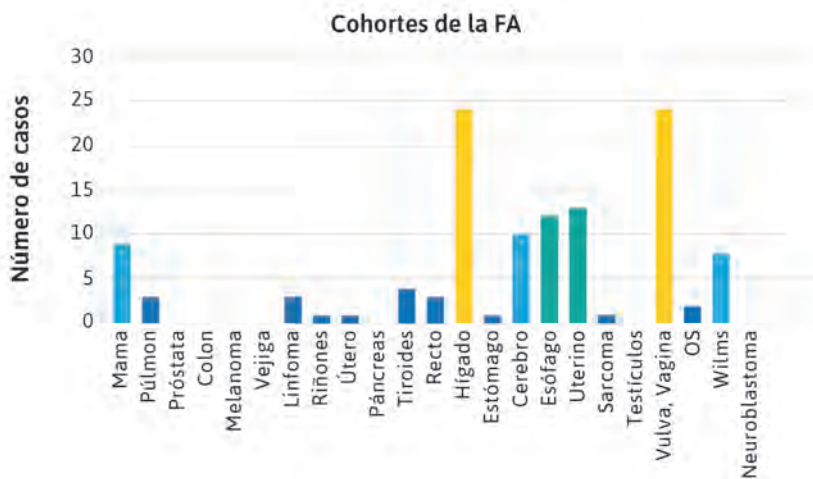


Figura 1C.

Figura 1. Cantidad de casos de tumores no relacionados con HNSCC reportados en la población general de los EE. UU. o en la bibliografía sobre FA de 1927 a 2018. Los tipos de cáncer se enumeran en el eje horizontal en orden de frecuencia según lo reportado para la población de los EE. UU. **1A.** Datos de la Sociedad Americana Contra el Cáncer (ACS) [2]. **1B.** Datos de 2,630 casos con FA documentados en reportes de casos o series de casos. Datos sobre los tumores no relacionados con HNSCC en la misma secuencia que en la

Figura 1A. **1C.** Datos de más de 5,000 casos con FA incluidos en los reportes de cohortes, pero no analizados de forma individual.

Incidencia y riesgo de tumores sólidos poco frecuentes en pacientes con anemia de Fanconi

La mayoría de los tipos de cáncer poco frecuentes ocurrieron en pacientes con FA entre las edades de 20 y 40, aunque los tumores hepáticos se reportaron durante la adolescencia, tal vez a causa del uso de andrógenos para tratar la insuficiencia de la médula ósea. Los tipos de cáncer cerebral, de Wilms, neuroblastoma y linfoma por lo general ocurrieron antes de los 10 años, principalmente en pacientes con mutaciones en *FANCD1/BRCA2* y *FANCN/PALB2*. Todos los tumores sólidos no relacionados con HNSCC ocurrieron en edades mucho más jóvenes que en la población general, que presenta una mediana de edad para cualquier tipo de tumor sólido entre los 60 y 70 años (Figura 2). Por ejemplo, los tipos de cáncer de esófago, mama, pulmón y estómago se reportaron en pacientes con FA entre los 20 y 30 años. Es importante observar que el diagnóstico de un tumor maligno (tumores sólidos o AML) fue anterior al diagnóstico de la FA en aproximadamente el 35 % de los casos [4].

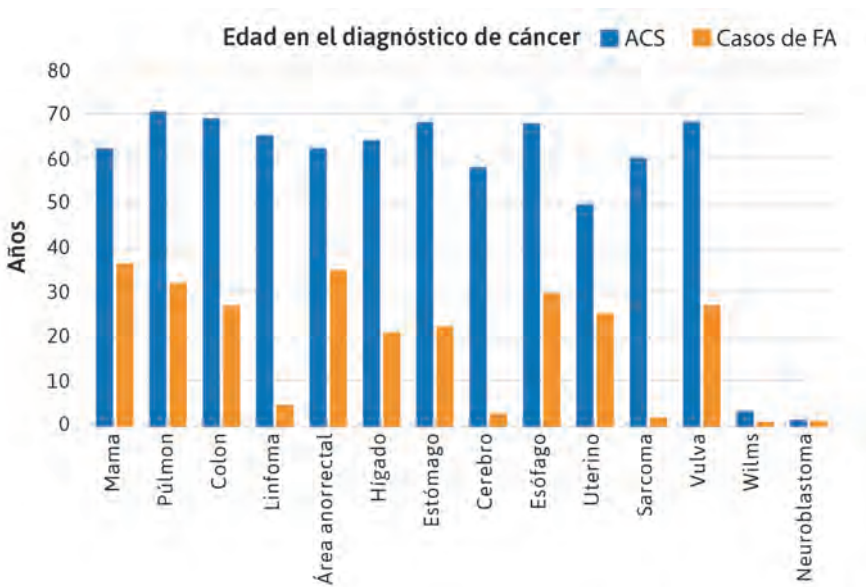


Figura 2. Edad en el diagnóstico de cáncer en los casos de FA. Las barras azules denotan datos de la población general, con una mediana de edad entre 60 y 70 años en la mayoría de los casos de cáncer. Las barras naranjas denotan casos con FA reportados en el nivel individual, con medianas de edad inferiores a 40 años (la mayoría entre los 20 y 30 años).

La naturaleza de los datos descriptivos de los reportes de casos y series de casos no se presta a análisis cuantitativos más sofisticados, como la incidencia acumulada u

observada con respecto a las proporciones esperadas. Estos tipos de análisis se han publicado en cohortes separadas [5-7] y se han actualizado recientemente para la cohorte de FA del NCI [1]. Se utilizaron los datos de la cohorte del NCI para volver a examinar el papel del HCT [8] y se determinó que todos los tumores sólidos, especialmente el relacionado con el HNSCC, ocurrieron en una proporción mayor en los pacientes trasplantados en comparación con los pacientes no trasplantados (Figura 3). Los tipos de cáncer después del HCT incluyeron el HNSCC (especialmente en la cavidad bucal), así como de vulva, de laringe y de cerebro. Además, los tipos de cáncer únicos para los pacientes trasplantados fueron el cáncer de tiroides y el linfoma no hodgkiniano (NHL) [1].

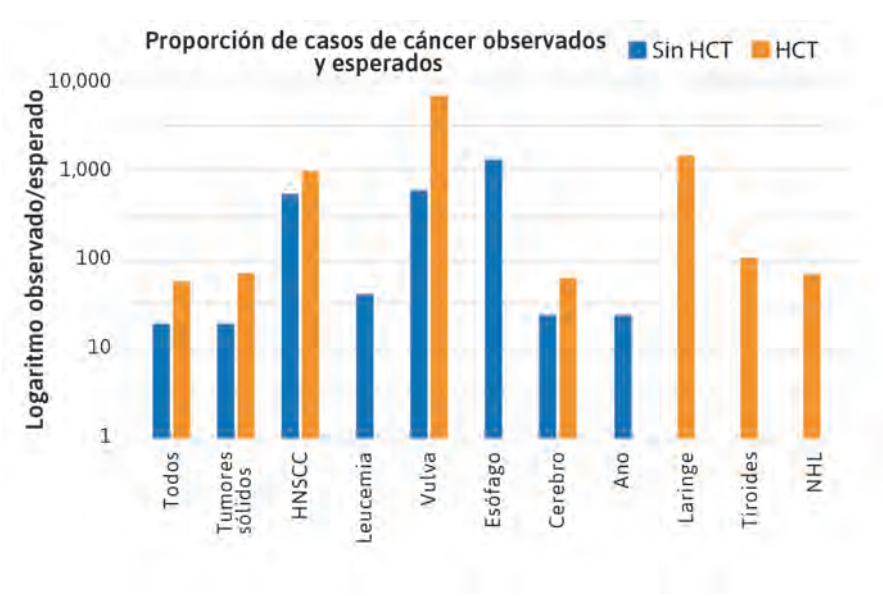


Figura 3. Proporción de casos de cáncer observados y esperados en la cohorte de anemia de Fanconi del NCI. Las barras comparan las cantidades observadas de casos con las esperadas a partir del registro de Epidemiología de Vigilancia y Resultados Finales (SEER), después de ajustar por cohorte de edad, sexo y nacimiento. Los datos de proporción de incidencia estándar están transformados por logaritmo, dado que los valores varían de 10 a más de 1000. Las barras azules indican los pacientes con FA que no recibieron un trasplante de células hematopoyéticas (HCT). Las barras naranjas indican los pacientes con FA que recibieron un HCT. Los datos sugieren que el riesgo relativo de la mayoría de los casos de cáncer de tipo FA (especialmente HNSCC y SCC vulvar) es más alto en el grupo trasplantado. Asimismo, los casos de cáncer de laringe, tiroides y linfoma no hodgkiniano aparecieron solo en el grupo trasplantado [1].

Los datos de la cohorte del NCI también permitieron determinar la proporción de casos de cáncer observados (O) y esperados (E), ajustados por cohorte de edad, sexo y nacimiento, en función de los datos del programa SEER. La cantidad O/E suele llamarse la proporción de incidencia estandarizada (SIR). Los cálculos precisos de la SIR no son posibles

utilizando los reportes de casos de la bibliografía debido al potencial de reportes sesgados de casos (numeradores) y a la falta de información sobre cuántas personas serían reportadas en la bibliografía si tuvieran un cáncer (denominadores). En la cohorte del NCI, se inscribió a todos los pacientes disponibles y se les dio un seguimiento constante, por lo que los numeradores y los denominadores estaban bien definidos. Algunos de los tipos de cáncer poco frecuentes que se observan en los pacientes con FA son sumamente poco frecuentes en las personas de las mismas edades sin FA. Es fundamental tener en cuenta la edad para evaluar el riesgo. Las proporciones O/E de tipos de cáncer poco frecuentes no tienen en cuenta la edad y fueron similares a las proporciones altas observadas para el HNSCC y los casos de cáncer ginecológico (p. ej., >1000 veces para el cáncer esofágico). A partir de los datos limitados de la cohorte de FA del NCI, se sugiere que los tipos de cáncer que se desarrollaron después de un HCT fueron tipos de cáncer de riesgo más alto que los que se dieron en pacientes no trasplantados; además, los tipos de cáncer observados en los pacientes trasplantados no eran frecuentes en los pacientes no trasplantados (Figura 3) [1, 8].

La proporción bruta de tumores sólidos en los pacientes con FA es aproximadamente 5-20 %, en función de las cantidades de tumores sólidos reportados divididas por la cantidad total de pacientes reportados en los casos de la bibliografía desde 1927. Se utilizaron los datos de la cohorte del NCI en los análisis de riesgo comparado para determinar que la incidencia o probabilidad acumulada de tumores sólidos como el primer evento adverso era aproximadamente del 25 % para los 50 años de edad. En un escenario hipotético en el que se podía excluir la insuficiencia de la médula ósea grave, la incidencia acumulada de tumores sólidos era del 75 % [8]. Los tumores sólidos más frecuentes parecen ser el HNSCC y el SCC ginecológico. Si bien las cantidades absolutas de los tumores sólidos poco frecuentes son bajas en contraste, los riesgos relativos para algunos de ellos son igual de altos que para HNSCC y SCC ginecológico, y el riesgo absoluto es tan alto que se recomienda un monitoreo estricto de los pacientes.

Vigilancia y manejo de tumores sólidos poco frecuentes

Las recomendaciones de vigilancia para los tipos de cáncer no relacionados con HNSCC ni SCC ginecológico en pacientes con FA se detallan en la Tabla 2. La vigilancia de tumores sólidos se debe iniciar en las edades enumeradas en la tabla o antes. Para algunos tipos de cáncer, no hay recomendaciones de prevención o de vigilancia. Siempre se debe consultar al médico si hay algún síntoma de preocupación.

Tabla 2: Vigilancia para los tipos de cáncer no relacionados con HNSCC ni SCC ginecológico en pacientes con FA.

Tipos de cáncer	Prevención	Vigilancia	Edad más joven de detección (años)
Cerebro		IRM de cerebro	Recién nacido
Wilms		Ecografía abdominal	Recién nacido
Neuroblastoma		Ecografía	Recién nacido
Sarcoma			<1
Linfoma			<1
Hígado	Quelación de hierro si se transfunde, evitar el alcohol, vacunar contra la hepatitis A y B	Ecografía de hígado, enzimas hepáticas	5
Vulvar, vagina	Vacuna anti-VPH	Examen desde los 16 años o menarquia	14
Esófago	Evitar el alcohol y tabaco	Esofagoscopia (generalmente requiere anestesia)	20
Cuello uterino	Vacuna anti-VPH	Examen desde los 16 años o menarquia	21
Mama	Evitar el alcohol	Examen físico, mamografía, ecografía, IRM	23
Colon	Evitar el alcohol	Colonoscopia	21
Estómago		Considerar las pruebas de <i>H. pylori</i> , tratar con antibióticos en caso positivo	21
Pulmones	No fumar	No realizar TC porque genera mucha radiación	23
Cáncer de piel	Limitar la exposición al sol, usar protección solar (bloqueador, mangas largas, sombrero)	Examen dermatológico cada 6 a 12 meses o antes	26
Riñón		Ecografía abdominal	36

Los tratamientos para tumores sólidos, incluidos los tumores poco frecuentes analizados en este capítulo, en pacientes que no tienen FA son cirugía, radiación y quimioterapia. Las opciones para tratar tumores sólidos en pacientes con FA son limitadas. La mejor modalidad es la cirugía cuando es posible. La radiación puede ser eficaz, aunque puede derivar en complicaciones como reacciones cutáneas, mucositis, úlceras, etc.

Limitaciones del estudio

Los datos que se revisan en este capítulo poseen varias limitaciones. Es posible que algunos pacientes se hayan reportado más de una vez. Los pacientes reportados en la bibliografía más antigua pueden haberse calificado erróneamente y no haber tenido FA. Es posible que haya habido reportes sesgados, reportes excesivos de casos con cáncer y reportes deficientes de casos sin cáncer. Dado que el cáncer depende de la edad y muchos de los casos se reportaron como niños pequeños y pudieron haber desarrollado tumores después del reporte, la incidencia acumulada de cáncer puede ser mayor que la indicada en los datos publicados. Esta revisión bibliográfica se basó principalmente en los casos reportados en inglés, por lo que se pudieron haber omitido casos en otros idiomas. Los casos reportados en serie para los cuales el foco era el gen y la mutación pudieron haber tenido una descripción detallada insuficiente de sus problemas clínicos, incluido el cáncer.



Resumen

Los pacientes con FA tienen un riesgo alto de presentar carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (HNSCC) (consulte el Capítulo 5) y otros tipos de cáncer no relacionados con HNSCC, como carcinoma escamocelular ginecológico (consulte el Capítulo 7). En este capítulo, se resumen el tipo y la incidencia de todos los tumores sólidos no relacionados con HNSCC poco frecuentes en las cohortes, así como en los reportes y series de casos de pacientes con FA reportados en la bibliografía médica de 1927 a 2018. Los datos demuestran que los tumores sólidos poco frecuentes en pacientes con FA no siguen los modelos de frecuencia observados en la población general. Los cinco tipos de cáncer no relacionados con HNSCC principales diagnosticados en los reportes y series de casos de pacientes con FA son cerebral, Wilms, hepático, esofágico y vulvar. Es importante destacar que la mayoría de los tumores no relacionados con HNSCC que presentan los pacientes con FA ocurrieron a edades significativamente más jóvenes (20-50 años) en comparación con la población general (60-70 años). Los datos también muestran que los pacientes tratados con trasplante de células hematopoyéticas desarrollan tumores de riesgo más alto que los pacientes no trasplantados. El manejo terapéutico de los tumores no relacionados con HNSCC aplicando las modalidades que actualmente se usan en la población general, como radiación o quimioterapia, por lo general está contraindicado en pacientes con FA debido a los problemas asociados con la alta toxicidad. Actualmente, la extirpación quirúrgica es el mejor enfoque para tratar los tumores sólidos en pacientes con FA; sin embargo, se requieren técnicas de detección mejoradas para identificar las lesiones neoplásicas iniciales. Se requieren investigaciones urgentes que se centren en identificar maneras óptimas para diagnosticar, prevenir y tratar tumores sólidos poco frecuentes en pacientes con FA.

El Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi reconoce las siguientes contribuciones de autores a la quinta edición:

Blanche P. Alter, MD, MPH, FAAP*

Moises Fiesco-Roa, MD

Philip S. Rosenberg, PhD

* Presidente del Comité del Capítulo

Referencias

1. Alter, B.P., et al., *Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up*. Haematologica, 2018. 103(1): p. 30-39.
2. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2019*. CA Cancer J Clin, 2019. 69(1): p. 7-34.
3. *Surveillance Research Program, National Cancer Institute SEER*Stat Software (seer.cancer.gov/seerstat) version 8.3.5*. 2019.
4. Alter, B.P., *Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001*. Cancer, 2003. 97: p. 425-40.
5. Alter, B.P., et al., *Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study*. Br J Haematol, 2010. 150(2): p. 179-88.
6. Rosenberg, P.S., B.P. Alter, and W. Ebell, *Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry*. Haematologica, 2008. 93(4): p. 511-17.
7. Tamary, H., et al., *Frequency and natural history of inherited bone marrow failure syndromes: the Israeli Inherited Bone Marrow Failure Registry*. Haematologica, 2010. 95(8): p. 1300-07.
8. Rosenberg, P.S., et al., *Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi Anemia who did and did not receive transplants*. Blood, 2005. 105: p. 67-73.

Capítulo 5

Cáncer de cabeza y cuello en pacientes con anemia de Fanconi

Introducción

El carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (HNSCC) es mucho más frecuente en pacientes con anemia de Fanconi (FA) que en la población general. En este capítulo, se provee una descripción general del HNSCC en pacientes con FA. Las áreas abordadas incluyen vigilancia inicial, factores de riesgo, diagnóstico y opciones terapéuticas disponibles en la actualidad. Los casos de cáncer de cabeza y cuello se diagnostican a una edad joven (20-50 años) en pacientes con FA y generalmente en un estadio avanzado. El tratamiento pilar para los pacientes con FA y HNSCC es la cirugía; sin embargo, los resultados son deficientes si el diagnóstico se realiza en un estadio avanzado. Los pacientes con FA también tienen problemas de toxicidad significativos a raíz de las quimioterapias sistémicas utilizadas para tratar el HNSCC en la población general. Los factores de riesgo precisos asociados con el HNSCC para los pacientes con FA aún no se han definido, aunque los estudios han demostrado que los defectos en la reparación del ADN asociados con la enfermedad, la edad avanzada y la enfermedad del injerto contra el huésped (GvHD) después del trasplante de células hematopoyéticas (HCT) se relacionan con el aumento de riesgo de

presentar HNSCC. Los pacientes con FA deben evitar los factores de riesgo causantes bien definidos para la población general, como el tabaquismo y el consumo de alcohol. Se recomienda comenzar la vigilancia temprana mediante examen bucal desde la juventud.

Cáncer de cabeza y cuello en la población general

Los casos de cáncer de cabeza y cuello abarcan una amplia variedad de tumores que generalmente empiezan en las células escamosas que revisten las superficies mucosas de la cavidad bucal, la cavidad nasal, la faringe y la laringe. Estos tumores suelen denominarse carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (HNSCC). Aproximadamente 30,000 personas reciben un diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello en Estados Unidos al año y aproximadamente el 30 % de estos pacientes mueren por la enfermedad. Cada vez más, el HNSCC representa un problema de salud internacional, siendo el quinto tipo de cáncer más frecuente y causa de muerte relacionada con cáncer en el mundo [1].

La gran mayoría de los casos de HNSCC (más del 90 %) se desarrollan después de la exposición a carcinógenos, incluidos el tabaco y el alcohol [2, 3], la nuez de areca [4], el virus de Epstein-Barr (VEB) y los patógenos víricos de transmisión sexual como el virus del papiloma humano (VPH) [5]. Los casos de cáncer de cabeza y cuello son tipos de cáncer prototípicos relacionados con el tabaco. El riesgo de desarrollar HNSCC y el riesgo subsiguiente de presentar un segundo cáncer primario en el aparato aerodigestivo superior se atribuyen directamente a la duración y la intensidad de la exposición al tabaco. Los tipos de cáncer relacionados con el tabaco también pueden ocurrir en los no fumadores como consecuencia de la exposición ambiental al humo. Se estima que el consumo crónico de alcohol aumenta el riesgo de HNSCC de dos a tres veces dependiendo de la dosis. Además, las personas que fuman y beben alcohol tienen entre 10 y 20 veces más riesgo de HNSCC que las personas que no lo hacen. Aproximadamente el 5 % de los HNSCC se dan en personas que no fuman ni beben alcohol. La evidencia emergente sugiere que el VPH puede desempeñar un papel en el desarrollo de HNSCC, dado que este virus se detecta en más del 70-80 % de los casos de cáncer orofaríngeo.

Cáncer de cabeza y cuello en pacientes con anemia de Fanconi

El carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (HNSCC) es el tumor sólido más frecuente en pacientes con FA. La incidencia de HNSCC en pacientes con FA es de 500 a 700 veces mayor que en la población general [6-9]. La causa principal de muerte en adultos con FA es el HNSCC y el riesgo aumenta con la edad. En algunos casos, el diagnóstico de tumores

de HNSCC es anterior al diagnóstico de la FA [10]; por tanto, se deben considerar pruebas de FA en pacientes menores de 40 años que desarrollan HNSCC, especialmente si hay hallazgos atípicos como anemia límite o una respuesta atípica al tratamiento citotóxico.

En comparación con la población general, la edad de aparición, la distribución y el curso del HNSCC son significativamente diferentes en pacientes con FA. Los pacientes con FA tienden a recibir el diagnóstico de HNSCC entre los 20 y 50 años [10], mientras que las personas de la población general generalmente reciben el diagnóstico entre los 60 y 70 años. Los pacientes con FA también tienen una proporción más alta de HNSCC en la cavidad bucal (aproximadamente el 65 %), la gran mayoría de los cuales comprometen la lengua, en comparación con la población general. Además, una proporción mucho más alta de HNSCC en pacientes con FA recibe un diagnóstico en estadios avanzados, en comparación con la población general. A pesar del tratamiento agresivo, el resultado del HNSCC en pacientes con FA es significativamente peor que en la población general. Además, incluso después de curar el HNSCC primario, los pacientes con FA tienen más probabilidades que la población general de desarrollar un segundo cáncer primario (más del 60 % frente al ~30 %, respectivamente) [10]. La distribución anatómica del segundo cáncer primario es significativamente diferente en los pacientes con FA en comparación con la población general. Mientras que los pacientes con HNSCC en la población general tienden a desarrollar un segundo cáncer primario en el pulmón y el esófago, los pacientes con FA lo presentan en la región de la cabeza y el cuello, el aparato genitourinario y la piel. Es interesante señalar que el modelo del segundo cáncer primario en los pacientes con FA se asemeja al observado en el HNSCC asociado con VPH en la población general [11].

Factores de riesgo asociados con el cáncer de cabeza y cuello en pacientes con anemia de Fanconi

Actualmente, la mayoría de las personas con FA están atravesando la etapa adulta, gracias a las mejoras importantes en los resultados del trasplante de médula ósea. Con el aumento de la edad, estos pacientes enfrentan un incremento importante en la incidencia de cáncer, que ahora representa la causa de muerte principal en la población adulta con FA. Solo la edad es un factor de riesgo significativo de HNSCC para los pacientes con FA. Estos pacientes reciben el diagnóstico de HNSCC antes que la población general (20-50 años frente a 60-70 años) y el riesgo aumenta significativamente con la edad. La inestabilidad genómica acumulada de los defectos en la reparación del ADN que son característicos de la FA también contribuye en gran medida a este riesgo relacionado con la edad [12].

Los pacientes con FA tienen mayor riesgo de HNSCC entre todos los pacientes con síndromes genéticos hereditarios (p. ej., el síndrome de Li-Fraumeni y el síndrome de Bloom). A diferencia de las personas con una mutación hereditaria en el gen de retinoblastoma (*RB*), la mayoría de las cuales desarrollan tumores de la retina, no todos los pacientes con FA presentan HNSCC. Al igual que la asociación entre la exposición a la radiación y el desarrollo de sarcomas de grado alto en pacientes con una mutación *RB* hereditaria, probablemente son necesarios cofactores para que los pacientes con FA desarrollen HNSCC. Todavía no se han definido la causa precisa y los cofactores del

aumento de riesgo de HNSCC en pacientes con FA. El tipo de mutación de la FA y la gravedad de las manifestaciones no se han asociado claramente con el desarrollo de HNSCC. En un estudio de 2004, [13] se sugiere que el trasplante de médula ósea aumenta el riesgo de desarrollar HNSCC en pacientes con FA, lo que se atribuyó principalmente a la aparición de la enfermedad del injerto contra el huésped (GvHD) aguda o crónica. Sin embargo, una gran cantidad de pacientes con FA que nunca se han sometido a un HCT también desarrollan HNSCC [14]. Asimismo, se ha sugerido una asociación entre la GvHD y el HNSCC en pacientes con FA [15]. El consumo de tabaco y de alcohol se reporta con menos frecuencia en pacientes con FA que en la población general; no obstante, ambos son factores de riesgo principales para el desarrollo de HNSCC en pacientes con FA. En la mayoría de los estudios, se respalda el papel del VPH en los tumores malignos ginecológicos, pero las contribuciones puntuales de este virus en el HNSCC en pacientes con FA son discutibles. En algunos estudios, [16, 17] se señala que el VPH puede ser un factor contribuyente importante en el desarrollo de HNSCC en pacientes con FA, mientras que en otros estudios [18, 19] se disputan estos resultados. Los estudios de laboratorio demuestran que las mutaciones en los genes que causan la FA aumentan la susceptibilidad a la carcinogénesis inducida por el VPH [20, 21]. En general, en la bibliografía científica se sugiere que hay múltiples factores que contribuyen con el desarrollo de HNSCC en pacientes con FA, aunque aún no están definidas las contribuciones precisas de factores individuales.

Prevención de cáncer de cabeza y cuello en pacientes con anemia de Fanconi

Evitar el alcohol y el tabaco

El vínculo causal entre la exposición al tabaco y al alcohol y el desarrollo de HNSCC está bien descrito. El consumo de tabaco y productos con tabaco se debe desalentar de forma categórica, incluso la exposición pasiva al humo. Además, la marihuana y el cigarrillo electrónico también se han asociado con el desarrollo de HNSCC en la población general [22]; en consecuencia, se recomienda a los pacientes con FA abstenerse de su consumo. Si bien es mejor evitar el consumo de alcohol, las personas que beben alcohol deben restringir su consumo a no más de un equivalente de una bebida por mes. El consumo crónico de enjuagues bucales que contienen alcohol tampoco es recomendable (consulte el Capítulo 6).

Mantenimiento de la higiene bucal

En varios reportes se ha señalado que la higiene bucal deficiente y el traumatismo físico repetido y crónico de la cavidad bucal pueden promover el desarrollo de HNSCC [23-25], aunque la evidencia no es concluyente. En consecuencia, se recomiendan el mantenimiento de una higiene bucal adecuada y las evaluaciones dentales de rutina. No es necesario restringir el uso de dispositivos bucales, aparatos de ortodoncia y radiografías dentales en pacientes con FA, debido a la falta de evidencia que sugiera una asociación causal con el HNSCC. Este tema se analiza en el Capítulo 6.

Vacunación contra el virus del papiloma humano

El papel del virus del papiloma humano (VPH) en el desarrollo de HNSCC en pacientes con FA es controvertido [16, 17, 19, 26, 27] y se requieren más estudios. A pesar de la controversia, se recomienda que tanto los pacientes de sexo masculino como de sexo femenino con FA reciban la vacuna contra el VPH a una edad temprana [28, 29]. Consulte el Capítulo 7 para obtener las recomendaciones detalladas sobre la vacunación para las pacientes mujeres con FA.

Vigilancia del cáncer de cabeza y cuello en pacientes con anemia de Fanconi

La alta incidencia de HNSCC combinada con el mal desenlace de esta enfermedad en pacientes con FA subrayan la necesidad de realizar una vigilancia atenta del HNSCC. La vigilancia debe iniciarse a los 10 años, que es la edad más joven del diagnóstico del HNSCC según los reportes bibliográficos [8, 10]. Las cavidades bucales de las personas con FA suelen contener múltiples lesiones. Para distinguir las lesiones sospechosas de las que no son cancerígenas se requiere la opinión de un proveedor de atención médica con bastante experiencia en la evaluación y el manejo de HNSCC en pacientes con FA. Los profesionales calificados pueden tener antecedentes en odontología, cirugía bucal, otorrinolaringología o cirugía general complementados con capacitación especializada en la detección o el tratamiento del HNSCC. La detección del cáncer bucal de rutina a cargo de un dentista general puede complementar, pero no reemplazar la detección exhaustiva del HNSCC.

Examen bucal

En pacientes con FA, se debe realizar un examen exhaustivo de cabeza y cuello cada seis meses. Los sitios de riesgo para el desarrollo de HNSCC incluyen todas las áreas del aparato aerodigestivo superior. En consecuencia, se deben examinar con atención todas las superficies mucosas de la región de la cabeza y el cuello. La cavidad bucal, el sitio más frecuente de HNSCC en pacientes con FA, y la orofaringe proximal se pueden evaluar de manera eficaz mediante exámenes visuales y palpación a través de la boca. El examen de la orofaringe distal, la nasofaringe, la laringe y la hipofaringe requiere el uso de espejos transorales o laringoscopios de fibra óptica flexible. Aunque los pacientes con FA tienen una tasa más alta de SCC en el esófago cervical que la población general [30], no se recomienda el uso de rutina de la esofagoscopia para la detección. Para el cáncer de esófago, se tiene que considerar la evaluación basada en síntomas. Los pacientes con odinofagia, disfagia u otros síntomas en la zona ameritan una evaluación con un estudio de deglución de bario o esofagoscopia.

Importancia de la biopsia por cepillado para los pacientes con anemia de Fanconi

Las cavidades bucales de los pacientes con FA suelen tener múltiples lesiones similares a leucoplasias que generalmente no son malignas. En el pasado, todas las lesiones sospechosas se diagnosticaban solo mediante una biopsia por incisión del tejido. Es fundamental la vigilancia temprana de la formación de tumores en la región de la

cabeza y el cuello de personas con FA; sin embargo, realizar muchas biopsias por incisión en las lesiones sospechosas es invasivo y doloroso. Por tanto, los pacientes con FA requieren estrategias de vigilancia temprana alternativas y eficaces que no causen daños extensos de los tejidos. Hace catorce años, un equipo médico de Alemania inició un estudio para analizar si era posible determinar con precisión, mediante un procedimiento de biopsia por cepillado no invasivo, los tejidos premalignos y malignos en una cohorte grande de pacientes con FA. Este estudio, publicado en 2020, demostró que en 713 pacientes con FA en todo el mundo, mediante el examen minucioso de la cavidad bucal seguido de una biopsia por cepillado y citología se identificaron lesiones premalignas y malignas con una alta sensibilidad (97.7 %) y especificidad (84.5 %). La adición del análisis de ploidía del ADN en las muestras de biopsia cepilladas examinadas por citología aumentó la sensibilidad y la especificidad al 100 % y 92.2 %, respectivamente [31]. Se trata de un hallazgo muy significativo, dado que el 63 % de las lesiones en el estudio se diagnosticaron como cáncer premaligno o en estadio inicial y eran curables con cirugía.

Es importante señalar que una vez que se identifican las lesiones sospechosas como precancerígenas o cancerígenas mediante una biopsia por cepillado, se debe realizar una biopsia por incisión de inmediato. Aquellas lesiones sospechosas que no se identifiquen como precancerígenas o cancerígenas en la biopsia por cepillado deben monitorearse atentamente. La estabilidad o la reducción del tamaño de la lesión se puede utilizar como un indicador para continuar la observación. El crecimiento o los cambios en las características de la lesión (es decir, engrosamiento o eritroplasia) requieren más atención.

Tratamiento del cáncer de cabeza y cuello en pacientes con anemia de Fanconi

En la población general, se utilizan cirugía, radiación y quimioterapia (solas o combinadas) para tratar el HNSCC. Como regla general, la enfermedad en estadio inicial se trata con cirugía o radioterapia, mientras que la enfermedad en estadio avanzado requiere una terapia de varias modalidades con cirugía seguido de radiación con o sin quimioterapia o tratamiento concomitante con quimiorradioterapia. Si bien todos estos enfoques pueden utilizarse en la población general, los efectos secundarios negativos importantes limitan el uso de quimioterapia y radioterapia en pacientes con FA. Por consiguiente, se requieren varias modificaciones en el manejo del HNSCC en pacientes con FA.

Equipo de tratamiento

El tratamiento óptimo del HNSCC requiere un equipo de tratamiento que incluya no solo a cirujanos (especialistas en cáncer y reparación), oncólogos radiólogos y oncólogos médicos, sino también a dentistas especializados, cirujanos bucales, patólogos del habla y del lenguaje, enfermeros, así como a muchos otros profesionales. Este equipo debe trabajar en estrecha colaboración con otros especialistas en FA para proporcionar una atención integral.

Enfoque terapéutico del cáncer de cabeza y cuello en pacientes con anemia de Fanconi

Los siguientes factores complican el manejo del HNSCC en los pacientes con FA, lo que hace que la cirugía sea la modalidad terapéutica preferida en pacientes con FA:

- Los tumores de pacientes con FA tienden a ser muy agresivos y generalmente están presentes en estadios avanzados.
- Las células no cancerígenas de los pacientes con FA son más sensibles a los tratamientos que entrecruzan el ADN, como los medicamentos quimioterapéuticos, el cisplatino y la radiación externa, dos pilares del tratamiento del HNSCC en la población general.
- Las células de HNSCC en los pacientes con FA no son tan sensibles como las células no cancerígenas a los agentes de unión cruzada del ADN. En consecuencia, el HNSCC en pacientes con FA no responde a las dosis subterapéuticas de radiación, por lo que la cirugía es la modalidad terapéutica preferida para estos pacientes.

Recomendaciones para el tratamiento quirúrgico del cáncer de cabeza y cuello en pacientes con anemia de Fanconi

A diferencia de otras modalidades de tratamiento, la terapia quirúrgica del HNSCC en pacientes con FA es bien tolerada y puede generar un control local duradero de los tumores pequeños sin metástasis de los ganglios linfáticos [32]. Los pacientes con FA no exhiben un aumento significativo en la incidencia de complicaciones después de la cirugía, como infecciones de la herida o efectos secundarios negativos a largo plazo asociados con la cicatrización quirúrgica. Del mismo modo, la opinión consensuada es que se debe considerar la cirugía como la modalidad curativa primaria en todos los pacientes con FA que desarrollen HNSCC.

El resultado satisfactorio después de la cirugía de cabeza y cuello requiere una evaluación preoperatoria multidisciplinaria y la optimización del paciente, el manejo intraoperatorio y los cuidados posoperatorios. Para minimizar los riesgos asociados con la cirugía, se debe buscar la optimización médica de los pacientes con FA con un hematólogo que tenga experiencia en el manejo de estos pacientes. Dependiendo del alcance de la cirugía y de los resultados anticipados, se debe consultar a un especialista en el manejo del dolor y a un profesional de salud mental antes de la cirugía para ayudar al paciente a lidiar con cualquier efecto secundario negativo.

La cirugía de HNSCC en pacientes con FA debe seguir los mismos parámetros que se han establecido para la población general. En general, se debe realizar una extirpación completa amplia del tumor primario con márgenes adecuados. El tipo y la extensión exactos de la extirpación quirúrgica se deben elegir en función del sitio primario, el tamaño y la extensión del tumor. Los tumores grandes que comprometen varios subsitios de la cabeza y el cuello deben extirparse a través de un abordaje abierto, al igual que en la población general. Sin embargo, los tumores accesibles más pequeños se pueden extirpar por vía transbucal usando instrumentos robóticos o de láser. En general, los tumores de la cavidad bucal y de la faringe se deben extirpar con márgenes de 1 cm como mínimo. Los márgenes para los tumores laríngeos no tienen que ser tan amplios, debido a la biología única de los tumores laríngeos y la anatomía de la laringe.

Para el manejo del cuello también se siguen los principios establecidos para el manejo del HNSCC en la población general. En general, los casos de cáncer que se clasifican a nivel clínico como enfermedad N0 con alto riesgo de metástasis oculta o enfermedad N1 de volumen bajo se pueden tratar con una linfadenectomía cervical selectiva, mientras que la linfadenectomía cervical modificada o incluso la linfadenectomía cervical radical pueden requerirse para enfermedades regionales más avanzadas. En un estudio reciente de pacientes sin FA se demostró que las linfadenectomías electivas en pacientes con cáncer en la cavidad bucal con una calificación N0 se asocian con una mejora significativa en la supervivencia en general [33]. En consecuencia, se recomienda incluir la linfadenectomía electiva como parte del manejo también en pacientes con FA que tienen cáncer bucal.

La reconstitución del defecto del sitio primario debe seguir las pautas establecidas para la reconstitución en pacientes con HNSCC en la población general y no limitarse en función de la presencia de FA. En varios reportes de casos se ha descrito el uso exitoso de reconstitución con colgajos libres en pacientes con FA [34-36]. Por consiguiente, el uso de colgajos libres para la reconstitución debe considerarse como está indicado, sin restricciones. Los detalles específicos del manejo quirúrgico se analizan en otras referencias [37, 38].

Radioterapia contra el cáncer de cabeza y cuello en pacientes con anemia de Fanconi

El tratamiento con radiación se asocia con efectos secundarios negativos graves en pacientes con FA, muchos de los cuales no pueden completar el ciclo completo de radiación. El riesgo de muerte a causa de los efectos secundarios negativos de la radiación asciende hasta un 50 %. La muerte puede deberse a efectos locales, pero los efectos sistémicos como la insuficiencia de la médula ósea también con factores contribuyentes importantes. Los pacientes que sobreviven al tratamiento con radiación enfrentan efectos secundarios graves, como xerostomía, disfagia, estenosis esofágica, edema laríngeo y apertura de las heridas. En consecuencia, la radioterapia debe administrarse solo a pacientes con FA para quienes es absolutamente necesario el control de la enfermedad.

Si se debe administrar radioterapia, se debe monitorear a los pacientes con FA de manera estricta para detectar signos de toxicidad grave. Es importante tener presente que las células tumorales en pacientes con FA no tienen mayor susceptibilidad a los efectos de la radiación (a diferencia de las células tumorales en la mayoría de las personas de la población general). Por tanto, el tratamiento con radiación debe planificarse para las mismas dosis utilizadas en el manejo de pacientes sin FA. La radiosensibilidad de los tejidos normales en pacientes con FA es una preocupación, dado que se han publicado varios reportes de casos de mucositis grave observados en la cavidad bucal de pacientes con FA después de dosis de 10-20 Gy con tamaños de campo convencionales que abarcan toda la cavidad bucal. Estas presentaciones clínicas generalmente se han asociado con fraccionamiento convencional de 1.8-2.0 Gy por día, cinco días a la semana, para un volumen específico que incluía la cavidad bucal entera y la orofaringe.

Se ha diseñado un enfoque en el que se trata un campo pequeño de 5 cm x 5 cm durante una semana (cinco fracciones) con un tamaño de fracción reducido de 0.5 Gy por día, con el examen diario de presencia de mucositis y hemogramas de sangre periférica diarios. Tanto los pacientes con FA como los modelos animales de FA [39-41] que tienen

radiosensibilidad han demostrado supresión de la médula ósea abscópica significativa y leucopenia. Los pacientes que toleran la primera semana de campo reducido y tamaño de fracción reducido pueden avanzar a una segunda semana del mismo tamaño de campo reducido, pero con el fraccionamiento convencional de 1.8-2.0 Gy por día. Se deben continuar las mediciones diarias de mucositis con exámenes físicos y hemogramas de sangre periférica. Los pacientes que toleran esta terapia pueden avanzar al volumen clínico específico completo con un tamaño de fracción reducido de 0.5 Gy por día. A continuación, en ausencia de mucositis o leucopenia significativas, los pacientes pueden avanzar a la radioterapia completa con tamaño de fracción convencional y volumen específico completo en la dosis de radioterapia posoperatoria habitual de 55-60 Gy. La radioterapia posoperatoria para los casos de cáncer de la cavidad bucal suele indicarse si hay márgenes de extirpación positivos o ganglios linfáticos regionales positivos.

Terapias sistémicas contra el cáncer de cabeza y cuello

La terapia sistémica con agentes de uniones cruzadas y otras terapias dirigidas es un componente integral del manejo de HNSCC avanzado local, recurrente o metastásico en la población general. Los pacientes con FA no pueden tratarse de forma segura con agentes de uniones cruzadas de ADN debido a la alta toxicidad. Otras terapias dirigidas no citotóxicas pueden ser opciones viables, pero se requiere más investigación para entender los efectos en los pacientes con FA.

Quimioterapia con platino en la población general

En pacientes de la población general con HNSCC extirpado mediante cirugía, el cisplatino (100 mg/m² por vía intravenosa una vez cada 21 días) administrado de forma concurrente con radioterapia posoperatoria ha demostrado mejorar el control locoregional y la supervivencia general en estudios aleatorizados [42, 43]. En un análisis combinado de dos ensayos clínicos de fase III, se demostró que los pacientes con márgenes positivos o propagación nodal extracapsular se beneficiaron más de la adición de quimioterapia a la radioterapia posoperatoria [44]. Sobre la base de estos resultados, las pautas de tratamiento actualmente recomiendan la quimiorradioterapia concurrente con cisplatino adyuvante para pacientes con estas características adversas de alto riesgo.

En pacientes con enfermedad local avanzada que reciben tratamiento no quirúrgico con intención curativa, la integración de la quimioterapia con platino de forma concurrente con la radioterapia ha demostrado mejorar el control locoregional y la supervivencia general en ensayos clínicos prospectivos y metanálisis, en comparación con la radioterapia sola. Estos estudios demostraron un beneficio de la supervivencia a los 5 años absoluto de aproximadamente el 6.5 % [45, 46]. Como consecuencia, la quimiorradioterapia con platino concurrente se ha convertido en una opción estándar para el manejo no quirúrgico de HNSCC avanzado local. Sin embargo, la adición de la quimioterapia citotóxica a la radioterapia se ha asociado con un aumento en la incidencia de eventos adversos, como mucositis, dermatitis, toxicidades de la piel y la necesidad de colocar sondas de alimentación [45].

Inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico en la población general

El cetuximab (Erbix) es un anticuerpo monoclonal que inhibe el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y se utiliza para tratar a pacientes con HNSCC local avanzado. En un ensayo clínico de fase III aleatorizado, se ha demostrado que el cetuximab mejora el control locorregional y la supervivencia cuando se agrega a la radioterapia definitiva en pacientes con tumores orofaríngeos, laríngeos e hipofaríngeos [47]. Con base en estos resultados, las agencias reguladoras internacionales han aprobado el uso de cetuximab en este contexto. El cetuximab tiene un perfil de efectos secundarios más favorable que la quimioterapia citotóxica. Los eventos adversos inducidos por el cetuximab clínicamente relevantes son erupción cutánea, hipomagnesemia, reacción alérgica de grados 3-5 (en aproximadamente el 3 % de los pacientes) y un aumento leve en la incidencia de mucositis inducida por radioterapia. Por lo general, la toxicidad de la sangre no se observa con cetuximab y radioterapia concurrentes. Recientemente, se han comparado directamente el cetuximab y radioterapia concurrentes con cisplatino y radioterapia concurrentes en dos estudios aleatorizados de pacientes con cáncer de orofaringe local avanzado relacionado con VPH tratados sin cirugía. Estos estudios han mostrado un control locorregional inferior para los pacientes tratados con cetuximab [48, 49]. De tal forma, el cisplatino y la radioterapia concurrentes se siguen considerando el estándar de cuidado para la mayoría de los pacientes con HNSCC local avanzado relacionado o no con VPH tratados sin cirugía. Hay estudios en curso en los que se evalúa el papel del cetuximab en el entorno posoperatorio.

Terapia sistémica contra la enfermedad recurrente o metastásica en la población general

Para los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica, el pilar de tratamiento es la terapia sistémica con agentes únicos (cisplatino, taxanos, 5-fluorouracilo o metotrexato), o esquemas dobles con platino (la combinación de un medicamento con platino y otros agentes quimioterapéuticos) para mantener la calidad de vida y prolongar la supervivencia. El cetuximab tiene actividad como agente único y también se ha demostrado, en un ensayo de fase III aleatorizado, que mejora la supervivencia cuando se agrega a platino/5-fluorouracilo de primera línea [50]. Más recientemente, ha surgido la inmunoterapia como estrategia novedosa para tratar la enfermedad recurrente o metastásica. La inmunoterapia tiene un mecanismo de acción diferente al de la quimioterapia, dado que estimula el propio sistema inmunitario del paciente para reconocer y eliminar las células cancerígenas. De tal modo, los efectos secundarios relacionados con la inmunoterapia son diferentes y generalmente menos graves que los de la quimioterapia y consisten principalmente en reacciones autoinmunitarias que se generan a partir de las lesiones de las células normales a causa de la activación del sistema inmunitario. Además, la inmunoterapia beneficia a una proporción relativamente reducida de pacientes. No obstante, cuando es eficaz, se puede controlar la enfermedad con inmunoterapia durante períodos más largos en comparación con la quimioterapia o el cetuximab. Los medicamentos inmunoterapéuticos contra el ligando 1 de muerte programada (PD-1), nivolumab o pembrolizumab, han demostrado mejorar la supervivencia en comparación con las terapias estándar en pacientes que no han respondido a los tratamientos con platino [51, 52]. En pacientes sin tratamiento previo con enfermedad recurrente o metastásica, el pembrolizumab solo (en pacientes seleccionados) o el pembrolizumab agregado a la quimioterapia también han demostrado mejorar la supervivencia con respecto al esquema de estándar de atención habitual de quimioterapia más cetuximab.

Terapias sistémicas contra el cáncer de cabeza y cuello en pacientes con anemia de Fanconi

La administración de quimioterapia, particularmente de agentes que dañan el ADN, a pacientes con FA es compleja, especialmente en lo referente a la insuficiencia de la médula ósea y al mayor riesgo de lesionar los tejidos normales. El problema es mayor aun por la falta de ensayos prospectivos o, incluso, de series retrospectivas grandes en los que se evalúen la seguridad y la eficacia de los agentes citotóxicos en esta población de pacientes. En la Tabla 1 se resume la experiencia publicada con la administración de quimioterapia citotóxica a pacientes con FA para tratar múltiples tipos de tumor (la mayoría de los cuales no son HNSCC). A pesar del posible sesgo de la publicación, los datos limitados demuestran que las dosis estándar y los cronogramas de quimioterapia no parecen factibles para pacientes con FA. Además, la quimioterapia citotóxica en dosis estándar y bajas se asocia con toxicidades graves, y en muchos casos mortales, y resultados terapéuticos insuficientes.

La administración de agentes biológicos a pacientes con FA es una alternativa atractiva a la quimioterapia citotóxica, dado el perfil de efectos secundarios más favorable de los agentes biológicos. Sin embargo, el cetuximab (el único agente dirigido aprobado para tratar el HNSCC) se ha utilizado solo de forma anecdótica en pacientes con FA y parece tolerarse mejor que la quimioterapia citotóxica (Tabla 1), pero se desconoce la eficacia en el contexto de la FA. La administración de inhibidores anti-PD-1 en pacientes con FA podría ser una alternativa a la terapia citotóxica para manejar la enfermedad recurrente o metastásica, pero la experiencia en pacientes con FA ha sido limitada. Los desafíos sobre el uso de esta modalidad en pacientes con FA incluyen el riesgo de activación de la enfermedad del injerto contra el huésped (GvHD) en pacientes trasplantados [53] y una posible reducción de la eficacia en comparación con la población general, dada la presencia de disfunción inmunitaria en las personas con FA. Sin embargo, estas preocupaciones aún no se han descrito en observaciones clínicas.

Las terapias sistémicas sirven solo como adyuvante del tratamiento pilar (cirugía adecuada o radioterapia) para los pacientes sin FA que tienen enfermedad local avanzada. En pacientes con FA, la probabilidad más alta de supervivencia sin enfermedad a largo plazo se logra con cirugía adecuada (o posiblemente radioterapia). Debido a la alta incidencia de complicaciones relacionadas con agentes citotóxicos en pacientes con FA, los riesgos de integrar la quimioterapia citotóxica en el esquema de tratamiento sobrepasan los beneficios potenciales en la mayoría de las situaciones. En consecuencia, se desaconseja vehementemente la administración de agentes citotóxicos a pacientes con FA que tienen cáncer de cabeza y cuello local avanzado o recurrente o metastásico. En los casos selectos en los que se deban considerar la quimioterapia o la terapia biológica o inmunoterapia, se recomienda administrar el tratamiento en centros con amplia experiencia en el manejo de cáncer de cabeza y cuello y FA.

Tabla 1. Terapias sistémicas contra el HNSCC en pacientes con anemia de Fanconi.

Tipo de tumor	N	Quimioterapia	Ciclos	Resultado
SCC en amígdala [54]	1 ¶	Cisplatino (40 mg/m ²)	X1	Mielotoxicidad mortal
SCC en hipofaringe [55]	1 ¶	Cisplatino (100 mg/m ²)	X1	Mielotoxicidad mortal
SCC en esófago [56]	1 ‡	Cisplatino (33 mg/m ²) 5-FU (1000 mg/m ²)	X1	Diarrea grave y mielotoxicidad Respuesta parcial después de la cirugía
SCC en lengua [57]	1 ‡	Cisplatino (8 mg) 5-FU (60 mg)	X1	Toxicidad grave Falta de respuesta del tumor
SCC en pulmones [58]	1 ‡	Carboplatino (ABC 3 d1) Gemcitabina (1250 mg/m ² d1,8)	X2	Neumonitis Respuesta parcial después de la cirugía
SCC en cabeza y cuello [8]	3 (2 ¶ + 1 ‡)	N/C	N/C	Todos murieron con la enfermedad
SCC en vulva [59]	1 ¶	Cisplatino (40 mg/m ²)	X1	Sepsis fúngica mortal
SCC bucal en lengua [60]	1¶	Cetuximab	X8	Neutropenia, mucositis, colestasis
SCC en cabeza y cuello [32]	1	Carboplatino y paclitaxel	X2	Pancitopenia, colitis, hepatotoxicidad
	1¶‡	Cetuximab	Varios	Toxicidad grave con radioterapia, bien tolerado con respuesta del tumor como agente único
	1¶	Cetuximab	Varios	Bien tolerado
	1	Cetuximab ¶ y nivolumab‡	Varios, X3	Cetuximab bien tolerado, tuvo encefalitis inducida por nivolumab
	1	Cetuximab ¶, paclitaxel (20-80 mg/m ² /semana)‡, tremelimumab‡, durvalumab‡	Varios	Tratamiento bien tolerado, murió por la enfermedad
SCC en cabeza y cuello [10]	3¶	Cetuximab	Varios	Citopenia en 1 paciente
	3	Quimioterapia convencional	N/C	Complicaciones graves en 1 paciente

Se administró quimioterapia como modalidad única (‡) o de forma concurrente con radioterapia (¶).

Abreviaturas: ABC: área bajo la curva; N: cantidad de pacientes tratados con quimioterapia en cada reporte; N/C: no corresponde; SCC: carcinomas escamocelulares.

Rehabilitación y modificación del estilo de vida después del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello

El tratamiento del HNSCC puede causar debilidad. Se debe iniciar la rehabilitación, según sea necesario, para optimizar los resultados funcionales, psicológicos y laborales del paciente. Los efectos secundarios negativos de la extirpación quirúrgica del tumor en el habla y la deglución requieren la intervención de especialistas en fisioterapia y rehabilitación (p. ej., ejercicios de cuello y hombro, terapia de habla y deglución, etc.). Además, también se requiere la intervención para tratar la parálisis y estenosis de las cuerdas vocales u obstrucción de la faringe. La restauración estética del rostro es fundamental para la rehabilitación psicológica. Después de la radioterapia, los pacientes pueden requerir el manejo de la xerostomía, cuidado dental y prevención de complicaciones relacionadas con fibrosis como el trismo. Los pacientes deben seguir una atención a largo plazo específica con respecto al manejo dental. Se debe mantener el monitoreo de la dentición e iniciar medidas de prevención de caries, incluida la aplicación de tratamientos con flúor en todos los pacientes. Luego de la quimioterapia, los pacientes pueden requerir el manejo de la función renal, la audición y el daño de los nervios periféricos.



Resumen

Los pacientes con FA tienen un mayor riesgo de desarrollar carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (HNSCC) agresivo, especialmente en la cavidad bucal. Hasta que se pongan a disposición medidas terapéuticas y preventivas nuevas, las medidas más inmediatas para reducir el desarrollo y la morbilidad de HNSCC en pacientes con FA consisten en abstenerse de forma estricta de consumir alcohol y tabaco, evitar el humo pasivo, mantener una buena higiene bucal y realizar pruebas de detección de rutina intensivas. Los exámenes tempranos y frecuentes de cabeza y cuello, incluidas las evaluaciones exhaustivas de la cavidad bucal y la laringoscopia de fibra óptica flexible, son medidas de vigilancia importantes. La extirpación quirúrgica adecuada sigue siendo el pilar terapéutico para los pacientes con FA, dado que la radiación y la quimioterapia no son bien toleradas. Si se requieren radiación y quimioterapia para tratar los tumores avanzados, se deben administrar con precaución y a cargo de médicos que tengan experiencia en identificar, prevenir y tratar complicaciones asociadas.

El Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi reconoce las siguientes contribuciones de autores a la quinta edición:

Bhuvanesh Singh, MD, PhD*

Joel Greenberger, MD

David Kutler, MD

William William, MD

* Presidente del Comité del Capítulo

Referencias

1. Ries, L.A.G., et al., *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005*. 2008, National Cancer Institute: Bethesda, MD.
2. Blot, W.J., et al., *Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer*. *Cancer Res*, 1988. 48(11): p. 3282-7.
3. Maier, H., et al., *Chronic alcohol consumption--the key risk factor for pharyngeal cancer*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994. 110(2): p. 168-73.
4. Sanghvi, L.D., D.N. Rao, and S. Joshi, *Epidemiology of head and neck cancers*. *Semin Surg Oncol*, 1989. 5(5): p. 305-9.
5. Hording, U., S. Daugaard, and J.E. Bock, *Human papillomavirus, Epstein-Barr virus, and cervical carcinoma in Greenland*. *Int J Gynecol Cancer*, 1992. 2(6): p. 314-7.
6. Alter, B.P., *Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001*. *Cancer*, 2003. 97(2): p. 425-40.
7. Alter, B.P., et al., *Cancer in Fanconi anemia*. *Blood*, 2003. 101(5): p. 2072.
8. Kutler, D.I., et al., *High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003. 129(1): p. 106-12.
9. Rosenberg, P.S., M.H. Greene, and B.P. Alter, *Cancer incidence in persons with Fanconi anemia*. *Blood*, 2003. 101(3): p. 822-6.
10. Kutler, D.I., et al., *Natural history and management of Fanconi anemia patients with head and neck cancer: A 10-year follow-up*. *Laryngoscope*, 2016. 126(4): p. 870-9.
11. Morris, L.G., et al., *Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer*. *J Clin Oncol*, 2011. 29(6): p. 739-46.
12. Neveling, K., et al., *Genotype-phenotype correlations in Fanconi anemia*. *Mutat Res*, 2009. 668(1-2): p. 73-91.
13. Guardiola, P., et al., *Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome*. *Blood*, 2004. 103(1): p. 73-7.
14. Rosenberg, P.S., et al., *Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants*. *Blood*, 2005. 105(1): p. 67-73.

15. Mawardi, H., et al., *Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes*. Bone Marrow Transplant, 2011. 46(6): p. 884-91.
16. de Araujo, M.R., et al., *High prevalence of oral human papillomavirus infection in Fanconi's anemia patients*. Oral Dis, 2011. 17(6): p. 572-6.
17. Kutler, D.I., et al., *Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. J Natl Cancer Inst, 2003. 95(22): p. 1718-21.
18. Alter, B.P., et al., *Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: a search for human papillomavirus*. Int J Cancer, 2013. 133(6): p. 1513-5.
19. van Zeeburg, H.J., et al., *Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. J Natl Cancer Inst, 2008. 100(22): p. 1649-53.
20. Hoskins, E.E., et al., *Fanconi anemia deficiency stimulates HPV-associated hyperplastic growth in organotypic epithelial raft culture*. Oncogene, 2009. 28(5): p. 674-85.
21. Park, J.W., et al., *Deficiencies in the Fanconi anemia DNA damage response pathway increase sensitivity to HPV-associated head and neck cancer*. Cancer Res, 2010. 70(23): p. 9959-68.
22. Cohen, N., S. Fedewa, and A.Y. Chen, *Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population*. Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2018. 30(4): p. 381-95.
23. Farquhar, D.R., et al., *Poor oral health affects survival in head and neck cancer*. Oral Oncol, 2017. 73: p. 111-17.
24. Hashim, D., et al., *The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium*. Ann Oncol, 2016. 27(8): p. 1619-25.
25. Singhvi, H.R., A. Malik, and P. Chaturvedi, *The Role of chronic mucosal trauma in oral cancer: A Review of Literature*. Indian J Med Paediatr Oncol, 2017. 38(1): p. 44-50.
26. Han, T.J., et al., *Synchronous multifocal HPV-related neoplasm involving both the genital tract and the head-and-neck area: a case report of Fanconi anemia*. Radiother Oncol, 2009. 92(1): p. 138-41.
27. van Zeeburg, H.J., et al., *Re: Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. J Natl Cancer Inst, 2004. 96(12): p. 968; author reply 968-9.
28. D'Souza, G., et al., *Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection*. J Infect Dis, 2009. 199(9): p. 1263-9.
29. D'Souza, G., et al., *Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer*. N Engl J Med, 2007. 356(19): p. 1944-56.
30. Alter, B.P., *Fanconi's anemia, transplantation, and cancer*. Pediatr Transplant, 2005. 9 Suppl 7: p. 81-6.
31. Velleuer, E., et al., *Diagnostic accuracy of brush-biopsy based cytology for the early detection of oral cancer and precursors in Fanconi anemia*. Cancer Cytopathology, 2020: p. 1-11.
32. Beckham, T.H., et al., *Treatment modalities and outcomes of Fanconi anemia patients with head and neck squamous cell carcinoma: Series of 9 cases and review of the literature*. Head Neck, 2019. 41(5): p. 1418-26.
33. D'Cruz, A.K., et al., *Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer*. N Engl J Med, 2015. 373(6): p. 521-9.
34. Alkaabi, M., et al., *Double paddle free fibular flap for reconstruction of the composite facial tumour in patient with Fanconi's anaemia*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2009. 62(11): p. e471-3.

35. Chao, J.W., et al., *Free fibular flap reconstruction of the mandible in a patient with Fanconi anemia*. *Plast Reconstr Surg*, 2010. 125(2): p. 61e-63e.
36. Kaplan, K.A., et al., *Sequential second free flap for head and neck reconstruction in a patient with fanconi anemia and metachronous squamous cell carcinoma*. *Plast Reconstr Surg*, 2011. 128(1): p. 18e-9e.
37. Shah, J., S. Patel, and B. Singh, *Head and neck surgery and oncology*, 4th ed. 2012, Edinburgh: Mosby.
38. Sessions, R. and M.S. Keis, *Head and neck cancer: a multidisciplinary approach*, 4th ed. 2013, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
39. Berhane, H., et al., *Amelioration of irradiation induced oral cavity mucositis and distant bone marrow suppression in Fancd2^{-/-} (FVB/N) mice by intraoral JP4-039/F15*. *Radiation Research*, 2014. 182: p. 35-49.
40. Shinde, A., et al., *Intraoral mitochondrial-targeted GS-nitroxide, JP4-039, radioprotects normal tissue in tumor-bearing radiosensitive Fancd2^{-/-} (C57BL/6) mice*. *Radiat Res*, 2016. 185(2): p. 134-50.
41. Willis, J., et al., *Amelioration of head and neck irradiation-induced mucositis and distant marrow suppression in Fanca^{-/-} and Fancg^{-/-} mice by intraoral administration of GS-nitroxide (JP4-039)*. *Radiation Research*, 2018. 189: p. 560-78.
42. Bernier, J., et al., *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. *N Engl J Med*, 2004. 350(19): p. 1945-52.
43. Cooper, J.S., et al., *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. *N Engl J Med*, 2004. 350(19): p. 1937-44.
44. Bernier, J., et al., *Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501)*. *Head Neck*, 2005. 27(10): p. 843-50.
45. Denis, F., et al., *Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma*. *J Clin Oncol*, 2004. 22(1): p. 69-76.
46. Pignon, J.P., et al., *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients*. *Radiother Oncol*, 2009. 92(1): p. 4-14.
47. Bonner, J.A., et al., *Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck*. *N Engl J Med*, 2006. 354(6): p. 567-78.
48. Gillison, M.L., et al., *Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial*. *Lancet*, 2019. 393(10166): p. 40-50.
49. Mehanna, H., et al., *Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial*. *Lancet*, 2019. 393(10166): p. 51-60.
50. Vermorken, J.B., et al., *Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer*. *N Engl J Med*, 2008. 359(11): p. 1116-27.
51. Cohen, E.E.W., et al., *Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study*. *Lancet*, 2019. 393(10167): p. 156-167.
52. Ferris, R.L., et al., *Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck*. *N Engl J Med*, 2016. 375(19): p. 1856-67.

53. Ijaz, A., et al., *Significant risk of graft-versus-host disease with exposure to checkpoint inhibitors before and after allogeneic transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019. 25(1): p. 94-9.
54. Spanier, G., et al., *Fatal course of tonsillar squamous cell carcinoma associated with Fanconi anaemia: a mini review*. *J Craniomaxillofac Surg*, 2012. 40(6): p. 510-5.
55. Tan, I.B., et al., *Fanconi's anemia in adulthood: chemoradiation-induced bone marrow failure and a novel FANCA mutation identified by targeted deep sequencing*. *J Clin Oncol*, 2011. 29(20): p. e591-4.
56. Hosoya, Y., et al., *Successful treatment of esophageal squamous cell carcinoma in a patient with Fanconi anemia*. *Jpn J Clin Oncol*, 2010. 40(8): p. 805-10.
57. Masserot, C., et al., *Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation*. *Cancer*, 2008. 113(12): p. 3315-22.
58. Dudek, A.Z., et al., *Neoadjuvant chemotherapy with reduced-dose carboplatin and gemcitabine for non-small cell lung cancer in a patient with Fanconi anemia*. *J Thorac Oncol*, 2008. 3(4): p. 447-50.
59. Carvalho, J.P., et al., *Squamous cell vulvar carcinoma associated with Fanconi's anemia: a case report*. *Int J Gynecol Cancer*, 2002. 12(2): p. 220-2.
60. Wong, W.M., et al., *Squamous cell carcinoma of the oral tongue in a patient with Fanconi anemia treated with radiotherapy and concurrent cetuximab: a case report and review of the literature*. *Head Neck*, 2013. 35(10): p. E292-8.

Capítulo 6

Atención de la salud bucal para pacientes con anemia de Fanconi

Introducción

La salud de la boca y de las estructuras craneofaciales circundantes es fundamental para la salud en general. Todos los pacientes con anemia de Fanconi (FA), independientemente de la edad, deben buscar cuidado dental profesional y realizar prácticas de higiene bucal adecuadas en casa para prevenir y controlar las enfermedades, condiciones y lesiones bucales y craneofaciales. Con algunas excepciones, el tratamiento dental en personas con FA y en la población general es similar. Este capítulo proporciona información sobre el cuidado dental y el mantenimiento de la salud bucal de los pacientes con FA y educa a los profesionales de la odontología sobre los aspectos específicos de la FA que pueden afectar el tratamiento dental.

Importancia de la higiene bucal

Una buena higiene bucal minimiza los riesgos de tener problemas bucales como caries dentales, gingivitis y periodontitis. En varios reportes se sugirió que la buena higiene bucal también disminuye el riesgo de cáncer como el carcinoma escamocelular de cabeza y

cuello (HNSCC) [1] y cáncer de esófago [2], aunque la evidencia aún no es concluyente. La incidencia de HNSCC en pacientes con FA es de 500 a 700 veces mayor que en la población general (consulte el Capítulo 5). Por lo tanto, es importante que los pacientes con FA mantengan las rutinas recomendadas de higiene bucal y cuidado dental profesional que se resumen en este capítulo.

La cavidad bucal alberga una variedad de microorganismos, también conocidos como microbiota bucal. Esta comunidad de microorganismos está compuesta predominantemente por bacterias, aunque también puede haber hongos y virus. Cada vez hay más pruebas de la posible contribución de los microorganismos bucales y de la inflamación bucal al desarrollo del HNSCC en la población general [3-7]. Los niveles elevados de especies bacterianas, como *Helicobacter pylori*, *Neisseria*, *Veilonella* y *Fusobacterium nucleatum*, se han asociado a cánceres, como el gástrico, el de esófago y el de colon [8-10]. Además, se determinó que la periodontitis, mediada por las bacterias bucales y la inflamación, es un posible factor de riesgo para el HNSCC [5]. Aunque estas asociaciones no implican causalidad, es prudente controlar las circunstancias que pueden conducir a la gingivitis y la periodontitis mediante prácticas de higiene bucal adecuadas y rutinarias.

Cepillado de dientes

La placa dental de la superficie de los dientes contiene una película gruesa de bacterias que solo un profesional de la odontología o el cepillado pueden eliminar. La superficie de la lengua también está muy poblada de microorganismos, que pueden contribuir a la halitosis y a las enfermedades de las encías. Para el cuidado en casa, el método más eficaz para eliminar la placa y las bacterias y prevenir las enfermedades de las encías y caries es el cepillado dental dos veces al día y la limpieza diaria de la lengua. Los cepillos de dientes manuales y eléctricos son, en general, equivalentes en su capacidad para eliminar la placa. Si una persona tiene limitaciones físicas que le impidan sujetar y utilizar un cepillo de dientes, puede utilizar medios auxiliares de adaptación. Los padres de niños pequeños con FA deben cepillar los dientes del niño hasta que este pueda hacerlo de forma independiente.

La frecuencia del cepillado de dientes debe aumentarse en los pacientes que tienen un alto riesgo de caries, como las personas con un flujo salival reducido, conocido como xerostomía. La xerostomía puede ocurrir en pacientes con FA [11] y puede desarrollarse como efecto secundario de ciertos medicamentos, el estrés, la ansiedad, la diabetes, la deshidratación, la enfermedad del injerto contra el huésped (GvHD) o la radioterapia para tumores de cabeza y cuello.

Pastas dentales

Los pacientes deben utilizar una pasta de dientes que contenga flúor, que es el agente más eficaz para prevenir la caries. Muchas pastas dentales naturales no contienen flúor y, por tanto, no ayudan a reducir el riesgo de caries. Algunas pastas dentales contienen el antimicrobiano triclosán, que también se utiliza en varios limpiadores y exfoliantes para la piel. Cada vez hay más estudios en los que se sugiere que el triclosán puede alterar la

regulación hormonal, y preocupa la aparición de bacterias resistentes a este producto. Aunque los posibles efectos perjudiciales del triclosán todavía no son concluyentes, se aconseja a los pacientes con FA que eviten los productos que contienen este material debido a su predisposición a los trastornos endocrinos.

Algunas pastas dentales blanqueadoras contienen agentes abrasivos y aditivos químicos, como bicarbonato de sodio o pirofosfato de sodio, para ayudar a descomponer y eliminar las manchas superficiales. Las pastas dentales blanqueadoras también pueden contener agentes aclarantes, como el peróxido de hidrógeno o el peróxido de carbamida, que pueden representar un problema para los pacientes con FA debido a los posibles efectos cancerígenos del peróxido. Por lo tanto, las pastas dentales blanqueadoras están contraindicadas por los posibles efectos sobre la salud que podría causar la exposición al peróxido de hidrógeno.

Dispositivos para remover la placa bacteriana

La placa que se forma entre los dientes es prácticamente inalcanzable con el cepillado, pero debe eliminarse al menos una vez al día con el hilo dental para prevenir las enfermedades de las encías y las caries. Existen varios dispositivos para eliminar la placa, como el hilo dental, la cinta dental, los limpiadores interdentes eléctricos, los palillos de madera y los cepillos interdentes y de púas. La elección del dispositivo debe basarse en la anatomía de los dientes y la destreza del paciente; por tanto, los pacientes con FA que tienen anomalías en las manos y los brazos tendrán que probar y encontrar un dispositivo que funcione bien y sea fácil de manipular.

Enjuagues bucales y tratamientos tópicos con flúor

Los enjuagues bucales que contienen flúor pueden utilizarse para prevenir la caries; los que contienen antimicrobianos pueden prevenir tanto la caries como la enfermedad de las encías; y ambos tipos de enjuagues pueden utilizarse para mejorar el aliento. Sin embargo, muchos enjuagues bucales contienen alcohol, con concentraciones que oscilan entre el 6 % y el 26,9 %. Se sabe que el alcohol aumenta el riesgo de HNSCC (consulte el Capítulo 5) y se recomienda que los pacientes con FA eviten el uso de estos enjuagues. Existen enjuagues bucales sin alcohol que resultan tan eficaces como los que sí contienen alcohol [12].

Los enjuagues bucales que contienen compuestos para suprimir las bacterias, como la clorhexidina (CHX) u otros antimicrobianos, pueden proporcionar una eliminación eficaz de la placa en circunstancias en las que no es posible la eliminación mecánica, como después de procedimientos quirúrgicos bucales. En EE. UU., los enjuagues bucales que contienen antibióticos solo están disponibles con receta médica y generalmente es necesario que los prepare un farmacéutico. Los pacientes alérgicos al yodo, los niños menores de 6 años, los pacientes con trastornos tiroideos o los pacientes que toman litio no deben utilizar enjuagues bucales que contengan povidona yodada.

Existen varios enjuagues bucales de venta sin receta que ayudan a controlar la acumulación de placa. Algunos productos contienen cloruro de cetilpiridinio al 0.05 %, un compuesto que suprime las bacterias, o aceites esenciales fenólicos, que también reducen la placa y la gingivitis. Sin embargo, los pacientes deben saber que estas fórmulas tienen un contenido de alcohol del 20 % o superior y, por eso, deben evitarlas. Existen fórmulas sin alcohol que resultan igual de eficaces [13].

Los tratamientos tópicos con flúor son de venta con o sin receta médica, y son adecuados tanto para niños como para adultos. El paciente puede aplicarse los tratamientos tópicos con flúor por sí mismo en forma de geles, enjuagues bucales o barnices. Se debe seleccionar el método de aplicación en función de la capacidad del paciente para utilizarlo.

Atención profesional de la salud bucal

Todos los pacientes con FA requieren cuidado dental profesional. El equipo de atención de salud dental debe incluir un dentista y un higienista dental que conozcan las complejidades de los problemas de salud bucal de los pacientes con FA y, cuando sea necesario, pueden incluir otros especialistas dentales. Cuando sea apropiado, el equipo de atención de salud dental trabajará en colaboración estrecha con el especialista en salud primaria de la FA para proporcionar una atención coordinada e integral.

Exámenes bucales

Las personas deben someterse a exámenes bucales y dentales de rutina cada seis meses. Los exámenes pueden ser más frecuentes si se producen cambios en las condiciones médicas o dentales del paciente, como el desarrollo de periodontitis, diabetes o xerostomía. Además, los pacientes con FA tienen un mayor riesgo de desarrollar HNSCC o cáncer oral; por lo tanto, los objetivos principales de los exámenes orales profesionales incluyen la prevención y la detección temprana de enfermedades orales como la caries dental, la gingivitis, la periodontitis y el cáncer oral. Los métodos de examen bucal para la detección del cáncer en pacientes con FA y las recomendaciones para la biopsia se analizan en el Capítulo 5.

Durante un examen, el dentista debe evaluar el interior de la boca, así como los tejidos blandos de la cabeza y el cuello; cualquier hallazgo inusual debe investigarse más a fondo. La caries puede detectarse mediante el examen clínico y radiográfico de las superficies dentales y las restauraciones. Los cambios en el color, la consistencia y el contorno de las encías pueden revelar el desarrollo de gingivitis y periodontitis. Además, la inflamación gingival y la acumulación de placa están implicadas en el desarrollo de la enfermedad periodontal, que se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer de cabeza y cuello. Por lo tanto, las visitas al dentista también permiten al equipo odontológico evaluar las prácticas de higiene bucal del paciente y reforzar el control de la placa que realiza el paciente.

Radiografías

Muchas enfermedades bucales no pueden detectarse con un examen visual o físico. Los rayos X dentales pueden ayudar al dentista a encontrar caries entre los dientes o bajo los empastes, a diagnosticar enfermedades de las encías y los huesos y algunos tipos de tumores, y a planificar las intervenciones quirúrgicas. Estas imágenes permiten detectar y tratar estos problemas ocultos en fase temprana, antes de que sea necesario un tratamiento más amplio. Las radiografías y otros métodos de diagnóstico por imágenes se utilizan para diagnosticar y monitorear las enfermedades bucales, así como para supervisar el desarrollo dentofacial y el progreso o pronóstico de la terapia. Sin embargo, las radiografías solo deben realizarse cuando se espera que la información adicional que puedan proporcionar permita mejorar la atención al paciente. Por lo tanto, el dentista debe

valorar los beneficios de un examen radiográfico frente al riesgo de exponer a un paciente a los rayos X, cuyos efectos se acumulan desde múltiples fuentes a lo largo del tiempo. En función de los antecedentes de salud del paciente y de su vulnerabilidad a las enfermedades bucales, el dentista puede hacer esta evaluación atendiendo al interés de cada paciente.

La Asociación Dental Americana y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. elaboraron recomendaciones para la selección de pacientes para exámenes radiográficos dentales [14], que pueden servir de marco para los dentistas que tratan a pacientes con FA. Según este documento, se aconseja al dentista que lleve a cabo un examen clínico, que tenga en cuenta los signos, los síntomas y los antecedentes bucales y médicos del paciente, así como que considere la edad y la vulnerabilidad del paciente a los factores ambientales que puedan afectar su salud bucal. Esta información diagnóstica y evaluativa podría determinar el tipo de diagnóstico por imágenes a utilizar o la frecuencia de su uso.

Una vez que se determina la necesidad de realizar radiografías, el odontólogo debe hacer un esfuerzo consciente para reducir los riesgos de radiación de las radiografías dentales, incluida la limitación del número de radiografías, el uso de equipos de protección (p. ej., delantales con plomo y collares para la tiroides) y el uso de películas de mayor velocidad y diagnóstico por imágenes digitales.

Exposición a la radiación de las radiografías dentales

Cuando se toman correctamente, las radiografías dentales proporcionan una exposición limitada a la radiación (Tabla 1). De hecho, las fuentes naturales de radiación pueden proporcionar más exposición a la radiación que las radiografías dentales. Por ejemplo, un examen de radiografía dental panorámica puede exponer a un paciente a solo 1 milirem, mientras que un vuelo por el país expone a una persona a 5 milirem de radiación cósmica. Además, el Consejo Nacional de Protección contra la Radiación estima que el residente promedio de EE. UU. recibe unos 360 milirem de radiación cada año. La exposición puede minimizarse aún más con el uso de radiografías digitales [15].

Tabla 1. Dosis efectivas de radiación de varios procedimientos de rayos X dentales [16].

Tipo de radiografía	μSv	mSv	mrem
Panorámica	6–11	0.006-0.011	0.6-1.1
Cafaloméricas	6–11	0.006-0.011	0.6-1.1
Tomografía TMJ	2	0.002	0.2
Intrabucal en toda la boca	10–15	0.01-0.015	1-1.5
Molares en oclusión (4 radiografías)	2–3	0.002-0.003	0.2-0.3
Tomografía computada (CT) de mandíbula	150–700	0.15-0.7	15-70
Radiografía de tórax posterior y lateral (para comparación)	170	0.17	17
Contexto de radiación por año (para comparación)	3,600	3.6	360

Tratamientos dentales de restauración

Empastes y materiales de restauración

Los empastes dentales pueden utilizarse para restaurar la función de los dientes que se han dañado o deteriorado. Hay varios materiales de empaste disponibles. Los empastes de amalgama, que están hechos de mercurio, plata, estaño, cobre y otros metales traza, se utilizaron ampliamente durante muchas décadas. Los empastes de amalgama son fáciles de colocar, fuertes y tienen una buena duración. Sin embargo, sigue sin estar claro si el mercurio de los empastes de amalgama es perjudicial para la salud [17]. Por tanto, el uso de empastes de amalgama en pacientes con FA debe limitarse hasta que se disponga de más investigaciones.

Las resinas sintéticas del color del diente, conocidas como resinas compuestas, pueden utilizarse como material de restauración o adhesivo. Las resinas compuestas están aprobadas para su uso en todos los dientes y pueden sustituir al uso de amalgama en los dientes molares. Sin embargo, hay que advertir a los pacientes de que los empastes de composite se asocian a una mayor aparición de caries secundarias y sensibilidad dental. Las resinas compuestas pueden ser un motivo de preocupación para los pacientes con FA debido a la presencia de bisfenol A (BPA), que puede tener propiedades estrogénicas y de alteración del sistema endocrino. Sin embargo, los efectos nocivos potenciales del BPA siguen generando controversia y aún no se han reconocido riesgos inadmisibles para el paciente [18]. Además, la exposición al BPA puede reducirse si se limpian y enjuagan las superficies de los sellantes y los composites inmediatamente después de su colocación [19].

La mejor manera de evitar la necesidad de utilizar materiales de restauración es disminuir el riesgo de caries del paciente. Esto puede lograrse con una higiene bucal óptima en el hogar, con una dieta equilibrada (baja en sacarosa) y con ayuda del flúor, según corresponda.

Tratamiento ortodóncico

Para los pacientes con FA sin neutropenia o inmunodeprimidos, el uso de aparatos de ortodoncia para reposicionar los dientes no debería causar problemas. Sin embargo, en algunos pacientes, los alambres de estos aparatos pueden causar traumatismos e inflamación crónica. Dado que se reportó en estudios clínicos que la irritación física crónica está asociada con el cáncer bucal [20, 21] se debe intentar prevenir dicha irritación en los pacientes con FA. Se han desarrollado recientemente nuevos métodos de tratamiento ortodóncico con alineadores transparentes que evitan la necesidad de utilizar brackets y alambres tradicionales en determinados casos.

Implantes dentales

Los implantes dentales son cilindros de titanio que se implantan en el hueso de la mandíbula para sustituir los dientes perdidos. Actúan como raíces artificiales para mantener las coronas o las prótesis en su sitio. Cabe señalar que la FA no es una

contraindicación para los implantes dentales. Un paciente con FA debe ser estable (es decir, no estar inmunodeprimido ni ser trombocitopénico) y cumplir todos los requisitos habituales para los implantes, como un volumen óseo suficiente y la capacidad de mantener una buena higiene bucal.

Cirugía bucal

Los cirujanos bucales y maxilofaciales se dedican al diagnóstico y manejo de enfermedades, lesiones y defectos de la región bucal y maxilofacial. Las razones más comunes para visitar al cirujano bucal son la extracción de dientes (incluida la extracción de los terceros molares), el tratamiento de infecciones dentales, la biopsia de lesiones bucales o la reconstitución con implantes dentales. Los pacientes también pueden necesitar consultar a un cirujano bucal para el tratamiento de un traumatismo en esta región o los huesos faciales. La mayoría de los procedimientos pueden realizarse de forma segura y cómoda en la consulta del cirujano bucal, donde a menudo se utiliza la sedación. Las técnicas de sedación que se utilizan en una cirugía bucal son muy similares a las que se emplean durante el aspirado de médula ósea o la biopsia de un paciente con FA. Los pacientes con FA que no están inmunodeprimidos y no son trombocitopénicos, por lo general, pueden ser tratados de manera rutinaria. Es posible que el cirujano bucal tenga que consultar con el hematólogo del paciente ante cualquier duda o preocupación.

Manifestaciones bucales asociadas a la anemia de Fanconi

La anemia de Fanconi puede manifestarse de varias formas en la cavidad bucal de los pacientes con la enfermedad. Muchas de estas manifestaciones también se producen en niños sanos, por lo que no está claro si están asociadas a la propia FA o más bien a los tratamientos para la insuficiencia de la médula ósea (BMF), como la quimioterapia y la radiación utilizadas durante el trasplante de células hematopoyéticas (HCT), que se sabe que afectan de forma negativa al desarrollo de los dientes y los maxilares en niños menores de 12 años. En cualquier caso, es importante evaluar a los pacientes con FA para detectar problemas de desarrollo dental y esquelético que incluyen los siguientes:

- Agenesia, microdoncia o micrognacia
- Hiperdoncia o retraso en el desarrollo de los dientes permanentes
- Cambios en el color del esmalte dental o forma, rotación o posición anormal de los dientes
- Retraso en el desarrollo de los dientes (normalmente los permanentes), incluido el retraso en la pérdida de los dientes primarios y en la erupción de los dientes permanentes en comparación con sus compañeros sanos.

Úlceras bucales

Las úlceras bucales se producen con frecuencia en los pacientes con FA y pueden causar ansiedad debido al alto riesgo de cáncer bucal en estas personas. Un profesional de la

salud debe evaluar las úlceras bucales o cualquier otra lesión bucal que no se resuelva. La lesión bucal más grave asociada a la FA es el cáncer bucal (consulte el Capítulo 5).

Es de extrema importancia que los clínicos diferencien entre las aftas, las ulceraciones causadas por una condición conocida como estomatitis aftosa y las ulceraciones bucales debidas a otras causas potenciales.

Las aftas son lesiones que suelen desarrollarse tras un traumatismo relativamente leve y se curan en un plazo aproximado de 4 a 7 días. La estomatitis aftosa se caracteriza por la aparición de úlceras múltiples que se producen al mismo tiempo y que pueden reaparecer hasta una vez al mes (justo cuando las úlceras anteriores se están curando). La mayoría de los casos de estomatitis aftosa pueden tratarse con esteroides tópicos aplicados directamente sobre la úlcera (Tabla 2).

Tabla 2. Manejo de las ulceraciones recurrentes.

Tratamiento	Dosis y esquema de tratamiento
Anestésicos tópicos	lidocaína viscosa al 2 %; solución de doxepina
Agentes de recubrimiento tópico	Película de hidroxipropilcelulosa (Zilactin)
Corticosteroides tópicos	Gel de clobetasol al 0.05 %; gel de flucinonida al 0.05 %; elixir de dexametasona al 0.1 mg/ml; inhalador de budesonida
Inyección intralesional	40 mg/ml de triancinolona (0.1-0.3 ml)
Terapia sistémica	0.5-1 mg/kg de prednisona; talidomida

Úlceras bucales neutropénicas

Los pacientes con neutropenia pueden desarrollar úlceras bucales que son indistinguibles desde el punto de vista clínico de las aftas. Estas úlceras neutropénicas pueden desarrollarse de forma espontánea o luego de un traumatismo leve (como una lesión por mordedura leve), pero tienden a empeorar y volverse dolorosas. Las úlceras neutropénicas pueden ser un signo temprano de enfermedad de la médula ósea (como anemia aplásica o leucemia), aunque generalmente se presentan otros signos y síntomas sistémicos. Además, las terapias contra el cáncer, como la quimioterapia, pueden causar neutropenia grave y úlceras neutropénicas.

Úlceras bucales inducidas por virus

Las infecciones recurrentes por el virus del herpes simple (herpes simplex virus, HSV) pueden causar ulceraciones en la mucosa bucal y el labio. Estas lesiones se asocian a menudo con la disfunción inmunitaria que suele acompañar a la anemia aplásica grave, el síndrome mielodisplásico y la leucemia. Las lesiones también pueden surgir después de altas dosis de quimioterapia o trasplante de células hematopoyéticas (HCT).

Problemas de salud bucal asociados a la insuficiencia de la médula ósea

La insuficiencia de la médula ósea (BMF) contribuye a la aparición de problemas significativos de salud bucal, como el aumento de las infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, agrandamiento de las encías, sangrado, dolor, y otras neuropatías faciales. En la Tabla 3 se describen las causas subyacentes de estos problemas de salud bucal en los pacientes con FA y se ofrecen recomendaciones para su manejo.

Tabla 3. Manejo de los problemas de salud bucal durante la insuficiencia de la médula ósea.

Problema de salud bucal	Causa(s)	Manejo
Sangrado	Trombocitopenia	Prevenir el trauma bucal; prevenir la infección
Infecciones bacterianas	Pérdida de leucocitos, especialmente de neutrófilos; infección secundaria de lesiones bucales traumáticas	Mantener una excelente higiene bucal; enjuagues bucales antibacterianos; antibióticos sistémicos para infecciones graves
Infecciones por hongos (principalmente <i>Candida</i>)	Pérdida de leucocitos, especialmente de neutrófilos; pérdida de la función de las glándulas salivales; uso de antibióticos sistémicos	Antifúngicos tópicos (nistatina o clotrimazol) para las infecciones bucales por <i>Candida</i> ; antifúngicos sistémicos para infecciones extensas
Infecciones víricas (<i>virus del herpes simple</i> , <i>virus de la varicela zoster</i> , <i>citomegalovirus</i> o <i>virus del grupo Coxsackie</i>)	Disfunción inmunitaria, incluida la neutropenia	Antivirales sistémicos (aciclovir o valaciclovir)
Retraso en la curación de los tejidos bucales	Pérdida de leucocitos, especialmente de neutrófilos, lo que provoca infecciones secundarias; anemia grave	Obtener el cierre primario de las zonas de extracción o quirúrgicas; reducir el riesgo de traumatismo e irritación; prevenir la infección secundaria
Agrandamiento de las encías, sangrado y dolor	Acumulación de células leucémicas en el tejido de las encías, generalmente en respuesta a la gingivitis; agrandamiento de las encías inducido por medicamentos	Mantener una excelente higiene bucal; tratar la enfermedad leucémica; considerar la modificación de la medicación
Neuropatías faciales y bucales (daños en los nervios)	Compresión de los conjuntos nerviosos por parte de las células leucémicas, lo que provoca entumecimiento y hormigueo	Tratar la enfermedad leucémica

Atención bucal antes y después del trasplante de células hematopoyéticas

El tratamiento y el manejo de la BMF puede provocar un amplio espectro de complicaciones bucales en los pacientes con FA. La prevención y el control de las complicaciones bucales pueden mejorar la calidad de vida del paciente y, en muchos casos, pueden mejorar los resultados del tratamiento.

Examen bucal previo al trasplante de células hematopoyéticas

Antes del tratamiento de la BMF con HCT, los pacientes deben someterse a un examen bucal completo y a una evaluación dental. El cuidado dental debe centrarse en la eliminación de cualquier enfermedad bucal y dental que pueda contribuir a complicaciones bucales durante el tratamiento. Se deben extraer los dientes con un mal pronóstico a largo plazo debido a la enfermedad periodontal o los dientes que se consideren no restaurables. En situaciones en las que las extracciones no son posibles debido al estado médico del paciente, se pueden administrar antibióticos de liberación prolongada en las bolsas periodontales profundas para reducir los niveles de bacterias en la región durante varias semanas y, de este modo, disminuir el riesgo de infecciones periodontales.

Se debe informar a los pacientes de las posibles complicaciones bucales del HCT, incluidas las causas, la prevención y el manejo de las complicaciones. Los pacientes deben aceptar la responsabilidad de mantener el más alto nivel de higiene bucal y adherirse a los protocolos para reducir el riesgo de complicaciones bucales de la BMF y el HCT.

Atención bucal tras el trasplante de células hematopoyéticas

La atención bucal rutinaria después del HCT es esencial para ayudar a mantener la salud bucal y prevenir las infecciones y los problemas de sangrado asociados a la gingivitis y la enfermedad periodontal. Una vez que se reanuden los exámenes dentales después del HCT, el dentista debe examinar cuidadosamente los dientes y los tejidos periodontales del paciente, y deben obtenerse imágenes radiográficas si no se dispone de imágenes previas al trasplante. Sin embargo, el tratamiento dental electivo de rutina, incluidas las limpiezas y restauraciones dentales, debe esperar hasta que el sistema inmunitario del paciente se haya recuperado lo suficiente.

Si un paciente necesita con urgencia un tratamiento dental antes de que el sistema inmunitario se haya recuperado, el dentista y el médico deben determinar qué atención médica de apoyo adicional es necesaria. Los cuidados paliativos pueden incluir antibióticos profilácticos, la administración de inmunoglobulina G, el ajuste de las dosis de esteroides y las transfusiones de plaquetas si el paciente tiene un riesgo significativo de sangrado. Los esquemas de antibióticos profilácticos parecen ser eficaces, y se amplían si hay una infección dental en curso o si se teme un retraso en la cicatrización. Los dentistas deben minimizar las salpicaduras de los equipos dentales mediante el uso de diques de goma y dispositivos de aspiración de gran volumen para reducir las posibilidades de que

un paciente que se recupera de un HCT inhale cualquier sustancia infecciosa o peligrosa durante el tratamiento dental. El equipo de cuidado dental también debe tratar de reducir la complejidad y acortar los tiempos de los tratamientos.



Resumen

Los pacientes con FA tienen un riesgo más alto de desarrollar carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (HNSCC). Mediante varios estudios, se destacó el papel de una higiene bucal adecuada en la prevención del HNSCC y, aunque las pruebas aún no son concluyentes, se recomienda que todos los pacientes con FA sigan las mejores prácticas de evaluación y atención bucal. Se recomienda que todos los pacientes con FA, tanto los pediátricos como los adultos, sean evaluados por un profesional de la odontología cada seis meses. El examen bucal para detectar el HNSCC debería comenzar a más tardar a los 10 años (consulte el Capítulo 5). Se anima a los pacientes con FA a que desarrollen excelentes prácticas de higiene bucal en casa, que incluyen el cepillado dos veces al día, la eliminación de la placa entre los dientes y que eviten las pastas dentales con triclosán o peróxido de hidrógeno y los enjuagues bucales con alcohol. Las radiografías digitales utilizadas para las evaluaciones dentales de rutina no aumentan el riesgo de cáncer y complementan el cuidado dental integral para la caries dental o los problemas bucales adicionales comunes a los pacientes con FA. La salud bucal de los pacientes con FA que se someten a un HCT se debe monitorear con atención antes y después del trasplante.

El Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi reconoce las siguientes contribuciones de autores a la quinta edición:

David K. Fiaschetti, DDS

Referencias

1. Maier, H., et al., *Dental status and oral hygiene in patients with head and neck cancer*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1993. 108(6): p. 655-61.

2. Abnet, C.C., et al., *Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008. 17(11): p. 3062-8.
3. Meurman, J.H. and J. Uittamo, *Oral micro-organisms in the etiology of cancer*. *Acta Odontol Scand*, 2008. 66(6): p. 321-6.
4. Hooper, S.J., M.J. Wilson, and S.J. Crean, *Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature*. *Head Neck*, 2009. 31(9): p. 1228-39.
5. Tezal, M., et al., *Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. 18(9): p. 2406-12.
6. Meurman, J.H., *Oral microbiota and cancer*. *J Oral Microbiol*, 2010. 2.
7. Bebek, G., et al., *Microbiomic subprofiles and MDR1 promoter methylation in head and neck squamous cell carcinoma*. *Hum Mol Genet*, 2012. 21(7): p. 1557-65.
8. Correa, P. and J. Houghton, *Carcinogenesis of Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 2007. 133(2): p. 659-72.
9. Di Pilato, V., et al., *The esophageal microbiota in health and disease*. *Ann N Y Acad Sci*, 2016. 1381(1): p. 21-33.
10. Mima, K., et al., *Fusobacterium nucleatum and T cells in colorectal carcinoma*. *JAMA Oncol*, 2015. 1(5): p. 653-61.
11. Mattioli, T.M., et al., *Salivary flow rate, calcium, urea, total protein, and amylase levels in fanconi anemia*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2010. 32(2): p. e46-9.
12. Werner, C.W. and R.A. Seymour, *Are alcohol containing mouthwashes safe?* *Br Dent J*, 2009. 207(10): p. E19; discussion 488-9.
13. Cortelli, S.C., et al., *Long-term management of plaque and gingivitis using an alcohol-free essential oil containing mouthrinse: a 6-month randomized clinical trial*. *Am J Dent*, 2013. 26(3): p. 149-55.
14. American Dental Association. *Oral health topics-X-rays and radiographs*. 2020; Available from: <https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/x-rays>.
15. Linet, M.S., et al., *Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures*. *CA Cancer J Clin*, 2012. 62(2): p. 75-100.
16. Health Physics Society. *Dental-Patient Issues*. 2020; Available from: <http://hps.org/publicinformation/ate/faqs/dentalpatientissuesqa.html>
17. Crespo-Lopez, M.E., et al., *Mercury and human genotoxicity: critical considerations and possible molecular mechanisms*. *Pharmacol Res*, 2009. 60(4): p. 212-20.
18. Schmalz, G., *The biocompatibility of non-amalgam dental filling materials*. *Eur J Oral Sci*, 1998. 106(2 Pt 2): p. 696-706.
19. Fleisch, A.F., et al., *Bisphenol A and related compounds in dental materials*. *Pediatrics*, 2010. 126(4): p. 760-8.
20. Vaccarezza, G.F., J.L. Antunes, and P. Michaluart-Junior, *Recurrent sores by ill-fitting dentures and intra-oral squamous cell carcinoma in smokers*. *J Public Health Dent*, 2010. 70(1): p. 52-7.
21. Piemonte, E.D., J.P. Lazos, and M. Brunotto, *Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer*. *J Oral Pathol Med*, 2010. 39(7): p. 513-7.

Capítulo 7

Atención ginecológica para pacientes mujeres con anemia de Fanconi

Introducción

Los pacientes con anemia de Fanconi (Fanconi anemia, FA) tienen hoy en día una alta probabilidad de llegar a la edad reproductiva debido a los avances en el manejo clínico que han aumentado la esperanza de vida. A medida que los pacientes con FA llegan a la edad adulta, se deben monitorear y tratar los problemas de salud específicos de cada sexo. En este capítulo se ofrece una descripción general de los problemas clínicos a los que pueden enfrentarse las pacientes con FA durante su vida reproductiva. Estos problemas incluyen el retraso de la pubertad, la menarquia irregular, la insuficiencia ovárica primaria, la aparición temprana de la menopausia, la reducción de la fertilidad y de la vida reproductiva, y el cáncer ginecológico. También se analizan las pautas de manejo clínico para las complicaciones ginecológicas que pueden ocurrir durante y después del trasplante de células hematopoyéticas (HCT).

Pubertad y menarquia

Alrededor de 9 de cada 10 mujeres sanas experimentan la menarquia en los tres años siguientes al desarrollo de los botones mamarios, lo que suele ocurrir a partir de los 11 años y antes de los 16. La mayoría de las pacientes mujeres con FA experimentan la pubertad dentro de un rango de edad normal; sin embargo, algunas pueden experimentar un retraso puberal o no tener la menarquia hasta la mitad de la adolescencia. El retraso puberal se define como el retraso del desarrollo del botón mamario hasta los 13 años, o hasta los 14 años en el caso de las personas que tienen un peso corporal bajo [1, 2]. El retraso puberal en pacientes mujeres con FA puede ser consecuencia de un índice de masa corporal bajo o de un trasplante de células hematopoyéticas (HCT) realizado durante la infancia. Las pacientes mujeres con FA que no tienen desarrollo mamario a los 13 años o que no han empezado sus períodos en los tres años siguientes al desarrollo de los botones mamarios (a los 15 años) deben evaluarse para detectar una disfunción hipotalámica [1-3]. Como se comenta en el Capítulo 10, muchas pacientes mujeres con FA presentan otros trastornos endocrinos, como el hipotiroidismo y la disfunción hipotalámica [4]. El hipotiroidismo, si no se reconoce y no se trata, puede contribuir a la irregularidad de los períodos y a la infertilidad. El hipogonadismo hipotalámico se asocia con el retraso de la pubertad, la amenorrea y la infertilidad [3]. Si la pubertad se retrasa o no se produce, los pacientes pueden necesitar suplementos hormonales para optimizar el crecimiento [4-6].

Menorragia

Las pacientes mujeres con FA pueden experimentar menorragia, o sangrado menstrual abundante, como resultado de la trombocitopenia o de los ciclos anovulatorios. La menorragia puede causar anemia y presentar la necesidad de una transfusión de sangre. Además, en el caso de las pacientes mujeres con FA que tienen una menstruación normal y también una anemia grave, puede ser beneficioso suprimir la menstruación para limitar cualquier pérdida de sangre que pueda empeorar la anemia. Las pacientes mujeres con FA que experimentan un sangrado menstrual abundante deben someterse a un hemograma completo. Se puede realizar una ecografía para descartar otras posibles causas del sangrado menstrual excesivo, como pólipos o fibromas submucosos que se forman en el revestimiento del útero.

Problemas ginecológicos asociados al trasplante de células hematopoyéticas

Supresión menstrual

Por lo general, los esquemas de trasplante de células hematopoyéticas (HCT) provocan anemia grave y trombocitopenia; por tanto, se suele recomendar la supresión de la menstruación para las pacientes mujeres con FA durante el HCT. En el mejor de los casos, los medicamentos que suprimen el sangrado menstrual deben iniciarse uno o dos meses antes del HCT para aumentar la probabilidad de que la menstruación cese en el momento del HCT. Las opciones para la supresión de la menstruación en pacientes con FA incluyen

hormonas reproductivas como el estrógeno, la progesterona y un tipo de medicamentos conocidos como agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) [7]. Los medicamentos que contienen estrógenos aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso y, según el diagnóstico o el esquema de tratamiento del paciente, los medicamentos que contienen estrógenos pueden estar contraindicados. Se ha demostrado que el acetato de leuprolida, un tipo de agonista de la GnRH, es eficaz para inducir la supresión de la hormona ovárica en las pacientes mujeres programadas para un HCT [8-11]. Las pacientes que están en tratamiento con acetato de leuprolida para reducir el sangrado menstrual excesivo también pueden tomar hormonas orales adicionales (terapia "add-back", normalmente con la progestina noretindrona) para controlar los síntomas de la menopausia y prevenir la osteoporosis, que se asocia con la exposición a largo plazo (es decir, más de 6 meses) al acetato de leuprolida y otros agonistas de la GnRH [5].

enfermedad del injerto contra el huésped genital

Las pacientes mujeres con FA que se sometieron a un HCT pueden sufrir la enfermedad del injerto contra el huésped (GvHD) (consulte el Capítulo 3) en el área anogenital. Según los datos disponibles, la incidencia de la GvHD vulvovaginal oscila entre el 3-49 %, lo que sugiere que la tasa real es probablemente desconocida [12, 13]. Los síntomas incluyen dolor o picor vulvovaginal, disuria, coitalgia, dificultad para la inserción de tampones o sangrado postcoital. Los hallazgos del examen incluyen eritema de la piel de la vulva y dolor al tocarla suavemente, con cambios específicos en la mucosa (denominados rasgos similares al liquen plano o a la esclerosis del liquen), fisuras, erosiones, cicatrices vulvares o vaginales, incluida la pérdida del aspecto normal de la vulva (incluidos los pliegues vulvares). Las terapias tópicas, que incluyen esteroides e inmunomoduladores, anillos vaginales de estrógeno y dilatadores, son los pilares del tratamiento [14]. Los exámenes genitales de las pacientes mujeres con FA que se han sometido a un HCT deben incluir un examen para detectar los hallazgos mencionados y para distinguir la GvHD genital de otras condiciones, incluida la enfermedad genital relacionada con el VPH [12, 15].

Insuficiencia ovárica primaria

En promedio, la menopausia se diagnostica alrededor de los 51 años en las mujeres de los EE. UU. La menopausia que ocurre antes de los 40 años se considera prematura. Por el contrario, la mayoría de las pacientes mujeres con FA experimentan una insuficiencia ovárica primaria (primary ovarian insufficiency, POI) alrededor de los 30 años. El diagnóstico médico de la POI se refiere a veces como "menopausia prematura". En la POI, también descrita como reserva ovárica disminuida, la función ovárica puede ser intermitente. Hasta el 10 % de las mujeres con POI experimentan una concepción espontánea. La insuficiencia ovárica primaria es un espectro de baja reserva ovárica, disminución de la función ovárica, reducción de la fertilidad y deficiencia de estrógenos. Los niveles de la hormona foliculoestimulante (FSH) medidos dos veces, con dos meses de diferencia, y persistentemente elevados junto con una menstruación irregular confirman el diagnóstico de POI. En las niñas sometidas a terapia gonadotóxica antes de la menarquia (p. ej., en los esquemas de HCT), la ausencia o detención del desarrollo puberal junto con el aumento de la FSH son indicativos de POI. Las dos funciones principales del

ovario son producir las hormonas estrógeno y progesterona y liberar ovocitos maduros para la fertilidad. En las pacientes con POI, ambas funciones están afectadas.

Desde el punto de vista de la producción hormonal, se debe monitorear a toda paciente con FA que haya recibido terapia gonadotóxica antes o después de la pubertad para detectar la POI. En el caso de las pacientes prepúberes, la FSH debe medirse anualmente hasta que se determine si la terapia hormonal está indicada para iniciar el desarrollo puberal. Este monitoreo suele realizarse en consulta con un endocrinólogo. La terapia hormonal para el desarrollo puberal se compone de dosis hormonales incrementales durante las cuales también se monitorea la altura (el “crecimiento” puberal normal). Para las pacientes que no se hayan sometido a una terapia gonadotóxica y que sean pospúberes, se sugiere un control clínico del patrón menstrual y un monitoreo periódico de la FSH.

Terapia hormonal

El tratamiento hormonal óptimo de las pacientes mujeres con FA diagnosticadas con POI sirve para sustituir las hormonas que produciría el ovario antes de la menopausia, lo que hace que el tratamiento sea en gran medida diferente de la terapia hormonal para la menopausia que se centra en los síntomas de la menopausia. Las pacientes mujeres con FA que tienen POI pueden utilizar dos terapias hormonales hasta los 50 años: píldoras anticonceptivas orales (oral contraceptive pills, OCP) o terapia hormonal posmenopáusica (también conocida como terapia hormonal [hormone therapy, HT]), que consiste en dosis bajas a fisiológicas de estrógenos y progestinas. Cualquiera de los dos enfoques de la HT es mejor que la ausencia de terapia en cuanto a los efectos en los huesos y otros aspectos de la salud [16, 17]. Muchos médicos y el Colegio Americano de Obstetras (American College of Obstetricians, ACOG) están a favor de las recomendaciones de esquemas posmenopáusicos con suficiente estrógeno (dosis ligeramente más altas) para mantener la salud ósea [17, 18]. No se han llevado a cabo grandes estudios que comparen diversas dosis y tipos de HT para la contracepción hormonal. Dada la baja edad de inicio de la POI, las pacientes mujeres con FA pueden beneficiarse de los anticonceptivos orales en lugar de la HT para prevenir el embarazo. La dosis en la HT es menor y, por tanto, puede no ser eficaz para prevenir el embarazo. Para una salud ósea óptima, esta es una oportunidad para la toma de decisiones compartida en relación con el uso de anticonceptivos orales frente a la terapia hormonal menopáusica. Además, los anticonceptivos orales administrados a mujeres premenopáusicas protegen contra el cáncer de ovario y probablemente tienen un impacto mínimo en el riesgo de cáncer de mama en la población general, así como en pacientes con variantes en los genes *FANCS/BRCA1* y *FANCD1/BRCA2* [16, 19]. Se desconoce si el mismo efecto protector de los anticonceptivos orales se produce en personas con POI o FA que tienen variantes en el gen *FANCD1/BRCA2* [20, 21].

Las mujeres de la población general que padecen POI y no utilizan una HT tienden a tener mayores tasas de osteoporosis, enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares, enfermedades generales y muerte en comparación con las que toman hormonas [22]. Tampoco está claro que los riesgos de la HT descritos en las mujeres posmenopáusicas sean los mismos para las mujeres con POI que están sustituyendo y recibiendo niveles fisiológicos de hormonas. Por tanto, se debe recomendar la HT para las pacientes mujeres con FA que tienen POI y no toman anticonceptivos. Los objetivos de la HT en la POI incluyen niveles que mantienen la salud ósea, cardiovascular y sexual [16]. La terapia hormonal también sigue siendo el tratamiento más eficaz para los síntomas de la menopausia (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Medicamentos para el manejo de la sofocación durante la menopausia.

Agente	Tipo de medicamento	Dosis	Comentarios
Terapia hormonal (HT) combinada [23]	Hormona (estrógeno y progesterona)	Existen varias opciones orales y transdérmicas (parches para la piel)	En general, está contraindicado para las mujeres que han padecido cáncer de mama; se recomienda la terapia combinada para las pacientes que tienen útero; las pacientes pueden experimentar una hemorragia uterina al suspender la terapia.
Fluoxetina, paroxetina [24]	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI)	Fluoxetina: 20 mg por día Paroxetina: 10 a 25 mg por día	Las contraindicaciones incluyen el síndrome neuroléptico, el síndrome de la serotonina; interacciones farmacológicas con el tamoxifeno.
Escitalopram o citalopram [24]	SSRI	Escitalopram: 10 a 20 mg por día Citalopram: 10 a 20 mg por día	Las contraindicaciones incluyen el síndrome neuroléptico, el síndrome de la serotonina; pueden utilizarse con el tamoxifeno.
Venlafaxina, desvenlafaxina [24]	Inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina (SNRI)	Venlafaxina: 37.5 a 150 mg por día Desvenlafaxina: 100 a 150 mg por día	Las contraindicaciones incluyen el síndrome neuroléptico, el síndrome de la serotonina; pueden utilizarse con el tamoxifeno; los efectos secundarios, como la sequedad de boca, la anorexia y las náuseas, son más comunes a dosis más altas.
Gabapentinoides [24]	Anticonvulsivos	300 mg por vía oral hasta tres veces al día	Mejora de la sofocación; los efectos secundarios, como mareos, inestabilidad y somnolencia, que se producen al principio, suelen mejorar con el tiempo.
Acetato de megesterol [23]	Hormona (progesterona)	20 a 40 mg por día	Las pacientes pueden experimentar sangrado uterino al suspender la terapia; puede causar hinchazón; estimula el apetito.
Noretisterona	Hormona (progesterona)	N/A: 5 a 10 mg por día	Los efectos secundarios incluyen hinchazón, aumento de peso, malestar estomacal, diarrea, gases.
Estrógenos conjugados y bazedoxifeno [23, 25, 26]	Hormona (estrógeno y modulador del receptor de estrógeno seleccionado [SERM])	0.625 mg a 20 mg por día	Los efectos secundarios incluyen espasmos musculares, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.
Extracto de polen [24, 27, 28]	Polen de flores, no hormonal	2 comprimidos por día	No hay contraindicación, incluso si existe alergia a las abejas; consulte siempre con el médico antes de empezar a tomar cualquier medicamento.
Clorhidrato de clonidina [24]	Antidepresivo	0.1 mg por vía oral dos veces al día o 0.1 mg por parche transdérmico semanalmente	Se utiliza con menos frecuencia; los efectos secundarios incluyen hipotensión, aturdimiento, sequedad de boca, mareos, sedación y estreñimiento.

Tabla 2. Medicamentos hormonales para el manejo de la sequedad vaginal y los síntomas genitourinarios de la menopausia.

Agente	Tipo de medicamento	Dosis	Comentarios
Tratamientos hormonales [29]	Crema hormonal (estrógenos)	De ½ a 1 aplicador completo insertado en la vagina a la hora de acostarse durante 10 días; a partir de entonces, dos veces por semana para el mantenimiento.	Desordenado; absorbido por la circulación general
Anillo vaginal con estradiol [30]	Anillo hormonal (estrógeno)	1 anillo de 7.5 mcg/24 h, insertado en la vagina cada 3 meses	Se absorbe mínimamente en la circulación general; los anillos de dosis más altas requieren el uso de progestinas.
Comprimidos de estradiol [31, 32]	Hormona (estrógeno)	comprimidos de 10 mcg Un (1) comprimido insertado en la vagina a la hora de acostarse durante 14 días; a partir de entonces, dos veces por semana para el mantenimiento.	Mínima absorción en la circulación general

Según los hallazgos del Women’s Health Initiative (“Iniciativa de Salud de la Mujer”), un estudio en curso sobre cuestiones de salud en mujeres posmenopáusicas, se reportó en un principio que la HT estaba asociada con un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama y un mayor riesgo de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y enfermedad tromboembólica, mientras que protegía contra la pérdida ósea [33]. Sin embargo, a partir de una reevaluación reciente de los datos de estos estudios, se deduce que el tratamiento continuo con estrógenos por sí solo disminuye o no tiene ningún efecto sobre el riesgo de cáncer de mama [34]. Es posible que estas observaciones no correspondan a todos los preparados de estrógenos, ya que no se han estudiado todos ellos y el tipo de estrógeno estudiado puede tener efectos protectores sobre la mama. Es importante señalar que solo las mujeres que se sometieron a una histerectomía son candidatas a la terapia con estrógenos, y que la terapia combinada con estrógenos y progestinas dio lugar a un riesgo ligeramente mayor de cáncer de mama. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, estos riesgos ocurren en mujeres posmenopáusicas y no se consideran aplicables a mujeres jóvenes con POI.

Densidad ósea

La mayoría de los niños y adolescentes con FA tienen una densidad mineral ósea normal cuando los resultados se ajustan a la estatura [35]; sin embargo, las pacientes mujeres con FA pueden tener una densidad ósea baja debido a los efectos secundarios del tratamiento con

HCT. Las personas que padecen POI antes del pico de masa ósea a los 30 años y que no utilizan la terapia hormonal corren el riesgo de sufrir fracturas óseas y pueden desarrollar osteoporosis con una mayor pérdida de hueso. Existen varias opciones de tratamiento de la osteoporosis, entre las que se incluyen los medicamentos conocidos como bifosfonatos, como el alendronato y el risederonato, que impiden la resorción ósea, y las hormonas (estrógenos y raloxifeno), que fortalecen el hueso. Los pacientes que no toleran los medicamentos orales o que son resistentes a otros tratamientos pueden beneficiarse de las infusiones de ácido zoledrónico o teriparatida. Para prevenir la pérdida ósea, la mayoría de las pacientes posmenopáusicas con FA, incluidas las que padecen POI, deben tomar suplementos de calcio (1200-1500 mg por día) y vitamina D (400-800 UI por día). Muchas mujeres carecen de vitamina D; esto puede deberse en parte al uso de protector solar, que puede reducir la cantidad de vitamina D producida por el cuerpo debido a la exposición al sol. Pueden analizarse los niveles de vitamina D para determinar si se necesitan suplementos.

Salud sexual

Es importante que los médicos detecten y aborden los problemas de salud sexual, ya que la sexualidad es un aspecto importante de la calidad de vida. La insuficiencia ovárica primaria puede ir acompañada de muchos síntomas que pueden perjudicar la función sexual de la mujer, como la sofocación, la sequedad vaginal y la coitalgia (los tratamientos hormonales sugeridos para estos síntomas se comentaron anteriormente y se muestran en las Tablas 1 y 2). Las condiciones relacionadas con tratamientos anteriores, como la GvHD vulvovaginal, también pueden afectar la función sexual.

El tratamiento de la disfunción sexual se adapta a cada paciente. Existe una terapia hormonal y muchas opciones no hormonales para el manejo de los síntomas de la menopausia (una muestra de las opciones disponibles se encuentra en las Tablas 1 y 2). En el caso de las pacientes con POI, puede ser necesaria la terapia tópica con estrógenos además de la HT sistémica para los síntomas genitourinarios de la menopausia. La sequedad vaginal y el dolor durante el coito también pueden tratarse con productos de venta sin receta, como humectantes de acción prolongada, lubricantes, cápsulas y supositorios de vitamina E y ácido hialurónico vaginal [36-38]. Las pacientes con POI o GvHD vulvovaginal también pueden necesitar tratamiento con dilatadores vaginales si hay estenosis vaginal. A algunas pacientes se les puede brindar la fisioterapia, incluida la fisioterapia del suelo pélvico. Además, las mujeres con condiciones médicas crónicas pueden tener un mayor riesgo de depresión, problemas de imagen corporal o aislamiento social, que podrían afectar la función sexual. Los problemas de salud mental o de pareja asociados con la disfunción sexual se abordan mejor, según proceda, con un psicólogo, un psiquiatra o un terapeuta de salud sexual.

Vida reproductiva, fertilidad y embarazo

Las pacientes mujeres con FA pueden tener hijos, pero a menudo experimentan una fertilidad reducida y una vida reproductiva acortada debido al retraso de la menarquia, la menopausia temprana y la reducción de la fertilidad [4, 6, 39, 40].

Algunos factores que afectan la fertilidad y la salud reproductiva de las pacientes mujeres con FA son los siguientes:

- Menopausia precoz
- Períodos menstruales poco frecuentes (oligomenorrea)
- Ausencia de períodos menstruales (amenorrea)
- Radiación y quimioterapia antes del trasplante de células hematopoyéticas (HCT)

Contracepción

El asesoramiento en materia de anticoncepción es una parte fundamental de la atención ginecológica para las pacientes con FA sexualmente activas que no desean un embarazo. Este asesoramiento incluye a las pacientes con diagnóstico de POI, ya que en ellas puede producirse una ovulación imprevisible y aleatoria que da lugar a un 5-10 % de posibilidades de embarazo espontáneo. Si las pacientes mujeres con FA en edad reproductiva son sexualmente activas y no desean un embarazo, se aconseja el uso de anticonceptivos, y la ausencia de un período menstrual justifica la realización de una prueba de embarazo [41]. También se pueden prescribir píldoras anticonceptivas orales para mejorar la regularidad menstrual en pacientes con períodos irregulares. El asesoramiento en materia de anticoncepción a las pacientes con FA también brinda la oportunidad de enfatizar la importancia de las prácticas sexuales seguras y de la detección de infecciones de transmisión sexual (sexually transmitted infection, STI) [42] y de la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) (consulte la página 129 de este capítulo para más detalles).

Tasas de fertilidad y embarazo

Se ha reportado embarazos en pacientes con FA, tanto en las que fueron tratadas con HCT como en las que no [39, 40]. En todos los reportes, muy pocas pacientes con FA quedan embarazadas después de los 30 años; la mayoría de los embarazos en pacientes con FA se producen a mediados de los 20 años. Algunas mujeres con FA cuyos embarazos se produjeron a edades más avanzadas pueden tener formas más leves de FA y no parecer afectadas hasta que se diagnostica un empeoramiento de la anemia relacionada con la FA durante el embarazo [43].

La mayor parte de la información sobre la fertilidad en pacientes mujeres con FA que no se han sometido a un HCT se recopiló a partir de reportes de casos, que sugieren que estas mujeres tienen una tasa baja de embarazo, que oscila entre el 15 % en las mujeres que reciben terapia androgénica y el 29 % para las mujeres que no reciben andrógenos [39]. Esta tasa baja de fertilidad está respaldada por modelos animales de FA [6]. Las mujeres que conciben mientras toman andrógenos deben interrumpir inmediatamente la terapia androgénica para minimizar el riesgo de masculinizar un feto femenino.

En cuanto al embarazo después del HCT, entre 101 pacientes mujeres con FA mayores de 16 años que se sometieron a un HCT, en un período de 30 años, solo 10 pacientes (10 %) concibieron y todos los bebés nacieron antes de que sus madres cumplieran los 26 años [40]. De esas 10 pacientes, cuatro tuvieron dos bebés cada una. Cinco de estas pacientes mostraron al menos signos transitorios de insuficiencia gonadal antes del embarazo. En este estudio, la mediana de edad en el momento del trasplante fue de 12 años y los embarazos se produjeron entre 4 y 17 años después del HCT [40]. Esta tasa de embarazo es algo más alta que las tasas de embarazo registradas después del HCT en la población de trasplantes en general. Esta tasa más alta puede deberse a las menores dosis de radiación y quimioterapia que reciben las pacientes con FA y a su edad relativamente más joven en el momento del trasplante.

Monitoreo de la insuficiencia ovárica primaria y la infertilidad

Los endocrinólogos de la reproducción y otros clínicos evalúan actualmente la hormona antimülleriana (AMH) como un marcador de la “reserva ovárica”, o una estimación del número de folículos inmaduros que posteriormente pueden convertirse en ovocitos maduros. La hormona antimülleriana se produce mediante los pequeños folículos inmaduros del ovario y no varía a lo largo del ciclo menstrual, sino que disminuye lentamente a lo largo de la vida reproductiva de la mujer. En un estudio de pacientes mujeres con FA, el nivel de AMH era extremadamente bajo en todas las pacientes mayores de 25 años, lo que refleja la conocida baja fertilidad e insuficiencia ovárica primaria (POI) en estas mujeres [44]. Además, se ha demostrado que el tratamiento con quimioterapia reduce, al menos temporalmente, los niveles de AMH [45]. Teniendo en cuenta estas observaciones, la medición de los valores de AMH a lo largo del tiempo puede brindar la oportunidad a las pacientes mujeres con FA de buscar tratamientos de preservación de la fertilidad antes o cuando se detecte la disminución de los niveles de AMH, antes de la aparición de la POI.

Riesgos para la fertilidad y métodos de preservación de la fertilidad

Las pacientes mujeres con FA tienen una baja fertilidad en general y algunos tratamientos que implican quimioterapia o radiación pélvica pueden perjudicar aún más la fertilidad futura. En particular, los esquemas de HCT suelen requerir quimioterapia y radiación previas al trasplante que suponen un riesgo significativo de infertilidad. En febrero de 2013, el Comité de Ética de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva publicó unas pautas para la preservación de la fertilidad y la reproducción en pacientes con cáncer [46]. El mensaje más importante que se desprende de estas pautas es que los médicos deben informar a las pacientes sobre las opciones de preservación de la fertilidad antes del inicio de las terapias que son gonadotóxicas. Los riesgos conocidos de infertilidad y de POI en las pacientes mujeres con FA hacen pensar en la criopreservación electiva de ovocitos o embriones antes de que se produzca la insuficiencia ovárica primaria.

La criopreservación tanto de embriones como de óvulos tiene una excelente tasa de éxito y puede considerarse siempre que esté disponible a nivel clínico y sea medicamente factible. El proceso de criopreservación de embriones u óvulos requiere un mes o más. En entornos

de tratamiento del cáncer, no parece comprometer el tratamiento oportuno del cáncer ni aumentar el riesgo de mortalidad [47, 48]. Sin embargo, el estado médico del paciente y la urgencia de completar los siguientes pasos del tratamiento (p. ej., iniciar una terapia para un diagnóstico de cáncer de forma urgente) siguen siendo los factores límite de tasa. Los nuevos protocolos de reproducción asistida permiten acortar el tiempo de recuperación de ovocitos.

Deben discutirse con las pacientes otras opciones realistas para lograr la maternidad, como los óvulos de donantes, la adopción y la subrogación. Se están estudiando activamente varias opciones, como los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina [9], que actualmente se utilizan para suprimir la menstruación y además pueden proteger los ovarios de los efectos gonadotóxicos de la radiación y la quimioterapia, y la criopreservación de tejido ovárico [22]. Sin embargo, se prefieren los métodos probados de preservación de la fertilidad a las opciones experimentales.

Algunos padres de niños con FA exploran el uso de tecnologías de reproducción asistida, como la fecundación in vitro con selección de embriones y la correspondencia de tejidos, para concebir hijos que no tengan FA. Estos niños pueden proporcionar células madre para ayudar en el tratamiento temprano de su hermano con FA (consulte el Capítulo 3). Como parte de las tecnologías de reproducción asistida, se puede realizar el diagnóstico genético previo a la implantación (PGD) para identificar el estado de FA de los embriones e implantar solo aquellos que sean negativos para la FA (consulte el Capítulo 2). Si el PGD no está disponible, se puede utilizar la amniocentesis o la muestra de vellosidades coriónicas (CVS) para determinar el estado de FA de un feto durante el embarazo.

Riesgos durante el embarazo y el parto

Cuando una paciente con FA concibe, independientemente de que se haya sometido a un HCT, un especialista en medicina materno-fetal debe colaborar estrechamente con el hematólogo de la paciente. Los riesgos del embarazo varían en función del estado de salud actual de la mujer, los diagnósticos previos y los tratamientos anteriores; sin embargo, algunos riesgos pueden ser comunes a todas las pacientes con FA.

En las mujeres que no se sometieron a un HCT, en la mayoría de los casos se encontró que los recuentos sanguíneos disminuyeron significativamente durante el embarazo en más de la mitad de las pacientes con FA. Esta disminución se asoció con trombocitopenia y la necesidad de transfusiones de sangre, pero no aumentó el riesgo de muerte de la madre [39]. Por el contrario, se observaron tasas similares de transfusión y un mayor riesgo de mortalidad en pacientes mujeres con otros tipos de anemia aplásica, una condición que se produce cuando la médula ósea no produce suficientes hematíes [39]. En comparación con las pacientes mujeres de la población general, las pacientes con FA que no se habían sometido a un HCT tenían una mayor tasa de complicaciones en el embarazo, como preeclampsia, eclampsia y abortos espontáneos [39]. En este mismo estudio, las pacientes mujeres con FA tuvieron una mayor tasa de cesáreas que sus compañeras sanas, lo que se atribuyó a la baja estatura y a las pelvis pequeñas de las pacientes con FA; las pacientes con FA también tuvieron una mayor tasa de falta de progreso durante el parto [39].

Cánceres ginecológicos

Se reportaron tasas elevadas de cánceres escamocelulares (SCC) del tracto genital inferior, como cánceres cervicales, vaginales, vulvares y anales, en pacientes con FA. Las pacientes que se sometieron a un HCT (en especial las que desarrollaron la enfermedad del injerto contra el huésped (GvHD) [consulte el Capítulo 3]) tienen un mayor riesgo de SCC en comparación con las pacientes que no se sometieron a un HCT [49, 50]. En promedio, las pacientes mujeres con FA tienden a desarrollar cáncer cervical y vulvar a los 25 y 27 años, respectivamente, mientras que las mujeres de la población general tienden a desarrollar cáncer de cuello uterino a los 47 años y cáncer de vulva a los 72 años [51-53]. Esta diferencia de edad significa que las pacientes jóvenes con FA tienen un riesgo notablemente mayor de padecer cáncer vulvar y al menos 100 veces mayor de padecer cáncer cervical en comparación con las mujeres jóvenes de la población general [51-53]. Por ello, debe considerarse la realización de pruebas de FA en cualquier paciente a la que se le diagnostique cáncer cervical antes de los 30 años o cáncer vulvar antes de los 40 años.

Virus del papiloma humano y cáncer ginecológico en pacientes con anemia de Fanconi

En las personas con FA, la detección del VPH en los cánceres primarios escamocelulares anogenitales o de cabeza y cuello fue alta en un estudio [54], y baja en los de vulva o ausente en los de cabeza y cuello en otros dos estudios [55, 56]. Es importante destacar que se reportaron altas tasas de VPH detectadas en enjuagues bucales en adultos y niños en otros estudios [57, 58] y que se demostró mediante estudios de laboratorio que la pérdida de componentes de la vía del FA en las células de la mucosa y la piel estimula la proliferación de las lesiones por VPH (a través de la amplificación del genoma del VPH). Estos estudios proporcionan algunas pruebas de que una vía FA intacta funciona para limitar el ciclo de vida del VPH [59]. La prevalencia variable del VPH en los cánceres escamocelulares, las tasas elevadas de VPH en los enjuagues bucales de un amplio rango de edad de personas con FA y las ideas sobre el papel importante que desempeña la vía de la FA en el control del VPH muestran que nuestra comprensión actual del papel del VPH en los tumores relacionados con la FA es incompleta, lo que sugiere que se necesita más investigación. Las discrepancias en el papel del VPH pueden deberse a muchos factores, como las diferencias en la cantidad de virus en las personas estudiadas, las diferencias geográficas en la prevalencia de la infección por VPH o las diferencias en el modo de desarrollo del cáncer escamocelular entre los individuos con FA. Las pruebas de detección del VPH en las pacientes mujeres con FA pueden realizarse al mismo tiempo que la prueba de Papanicolaou, aunque la ausencia de tipos de VPH de alto riesgo en las pacientes con FA no debería modificar el intervalo de detección. Las personas con lesión intraepitelial escamosa (squamous intraepithelial lesion, SIL) del tracto genital también pueden requerir citología anal, anoscopia y biopsia de la lesión para identificar SIL y cánceres anales.

Recomendaciones para la vacunación contra el virus del papiloma humano

Las pautas actuales de los Centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC) de los EE. UU. recomiendan la vacunación rutinaria contra el VPH tanto en mujeres como en hombres [60]. Hay muchos tipos distintos de VPH; la vacuna actual protege contra la adquisición de los nueve tipos de VPH más comúnmente asociados a los cánceres cervical, vaginal y vulvar, y a las verrugas genitales. La vacuna está disponible para las edades comprendidas entre los 9 y los 45 años [61]; lo ideal es que la vacuna se administre antes de que el paciente haya estado expuesto al VPH a través de las relaciones sexuales. Se recomiendan tres dosis de la vacuna para personas sanas de 15 años o más. Para las personas sanas de 9 a 14 años, solo se recomiendan dos dosis de la vacuna para lograr la misma respuesta inmunitaria [62]. Se desconoce la eficacia a largo plazo de la vacunación contra el VPH, pero se ha demostrado mediante los estudios que la inmunidad de la vacuna continúa durante al menos 10 años en personas sanas [62]. Dado que las pacientes con FA tienen un mayor riesgo de padecer cánceres escamocelulares del tracto genital inferior, se recomienda con énfasis que reciban la vacuna contra el VPH a partir de los 9 años. Mediante recientes estudios transversales pequeños de personas con FA después de la vacunación contra el VPH, se demostró una respuesta similar y duradera en comparación con los estudios en voluntarios sanos, lo que sugiere que las pacientes mujeres con FA responderán a la vacuna [63, 64]. En este momento, se desconoce si los pacientes con FA que reciben la vacuna necesitarán las tres dosis de la serie o las vacunas de refuerzo más adelante. Aunque las vacunas contra el VPH no tratan ni curan las enfermedades existentes relacionadas con el VPH, pueden prevenir la adquisición de tipos de VPH no presentes en la actualidad. Dado que las vacunas contra el VPH no previenen todos los cánceres del tracto genital inferior observados en las pacientes con FA, las mujeres vacunadas deben someterse a exámenes ginecológicos regulares, incluida la prueba de Papanicolaou. Se aconseja la revacunación (o vacunación) contra el VPH después del trasplante, ya que esto disminuirá el riesgo de adquirir el VPH después del HCT y puede reducir la aparición de enfermedades relacionadas con el VPH, lo que, a su vez, reduciría el riesgo de cánceres secundarios [65]. Las pacientes mujeres con FA vacunadas después del HCT tienen respuestas inmunitarias similares a las de las que no se han sometido al HCT y a las de las mujeres sanas [63, 64].

Vigilancia del cáncer ginecológico

Para maximizar la supervivencia, la detección temprana de lesiones precancerosas en personas con FA es imperativa. Existe un debate constante sobre el calendario de pruebas de detección de cáncer ginecológico para las pacientes con FA. Si bien es importante estar alerta, es igualmente importante no sobrecargar a las pacientes sometiéndolas a pruebas adicionales, a la ansiedad mientras esperan los resultados y a procedimientos potencialmente innecesarios. Entendiendo esto, y debido a que estas pacientes tienen un alto riesgo de padecer cáncer vulvar temprano y retraso puberal, las pacientes mujeres con FA deberían comenzar a someterse a exámenes ginecológicos de detección de cáncer a una edad más temprana que la recomendada típicamente para las mujeres de la población general. Las pacientes con FA deberían empezar a someterse a exámenes visuales de los genitales

externos a los 13 años. Las pacientes con FA sexualmente activas, y todas las mujeres con FA que tengan 18 años o más, deben someterse a exámenes ginecológicos regulares e integrales, incluida una prueba de Papanicolaou y una inspección minuciosa del cuello uterino, la vagina y la vulva. A modo de comparación, las pautas actuales para las mujeres sin FA recomiendan empezar a realizar la prueba de Papanicolaou a los 21 años [66].

Recomendaciones para la colposcopia y la biopsia

La colposcopia de la vulva, la vagina o el cuello uterino debe realizarse cuando se observe alguna zona anormal en la inspección visual o si la prueba citológica cervical es anormal. Se debe realizar de inmediato una biopsia de las lesiones identificadas durante la colposcopia o el examen de rutina. Los médicos deben realizar una biopsia incluso de las lesiones de aspecto benigno, ya que las lesiones malignas pueden tener un aspecto atípico y la biopsia es la única forma de descartar una enfermedad precancerosa que necesite tratamiento o un cáncer. Toda paciente con FA a la que se le diagnostique una lesión intraepitelial escamosa (SIL), una condición precancerosa que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer, debe someterse a exámenes ginecológicos con biopsia de cualquier lesión identificada cada cuatro o seis meses.

Las pacientes mujeres con FA y los médicos pueden encontrar mayores desafíos con la prueba de Papanicolaou y la colposcopia. Puede haber una mayor tasa de resultados de la prueba de Papanicolaou “insatisfactorios para la evaluación” debido a la insuficiencia de células, probablemente relacionada con el hipoestrogenismo de la insuficiencia ovárica primaria. La atrofia vaginal asociada al hipoestrogenismo también puede causar una mayor incomodidad con los exámenes con espéculo en estas pacientes. Esta incomodidad puede minimizarse si los médicos realizan las exploraciones con espéculos de tamaño pediátrico o muy estrechos, incluso en pacientes adultas, y además lubrican el espéculo con agua tibia o una fina capa de lubricante a base de gel. Los procedimientos bajo anestesia pueden ser apropiados para determinados pacientes.

Teniendo en cuenta estos desafíos, los médicos deben sopesar los riesgos y los beneficios de seguir de manera estricta las pautas de la prueba de Papanicolaou y la colposcopia mencionadas, que se basan en la opinión de los expertos y, en ocasiones, desarrollar un programa de seguimiento individualizado que cumpla los objetivos de detección a largo plazo. Por ejemplo, para las pacientes cuyos resultados de la prueba de Papanicolaou son “Insatisfactorios”, las pautas actuales de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical recomiendan repetir la prueba de Papanicolaou en 2 a 4 meses; sin embargo, para una paciente con FA con genitales externos y examen con espéculo de apariencia normal, puede ser deseable un intervalo ligeramente más largo, en especial si se inicia una intervención como el estrógeno vaginal para tratar el hipoestrogenismo o si se requiere sedación para obtener la prueba de Papanicolaou. Los riesgos y beneficios de la colposcopia para una paciente con un cuello uterino y un tracto genital visualmente normales y un resultado de la prueba de Papanicolaou de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) que es negativo para el VPH es una oportunidad para la toma de decisiones compartida con respecto a las opciones de la evaluación colposcópica frente al aumento de la frecuencia de las pruebas de Papanicolaou para el control.

Tratamiento quirúrgico del cáncer ginecológico

El tratamiento óptimo para las verrugas genitales o SIL es la escisión o ablación quirúrgica. Las lesiones vulvares también pueden tratarse con medicamentos inmunomoduladores, como imiquimod, 5-fluorouracilo (5-FU) o interferón alfa [67, 68]. El área genital de la paciente debe inspeccionarse periódicamente durante el tratamiento con inmunomoduladores para determinar si el tratamiento está funcionando y para identificar cualquier efecto secundario adverso. Las pacientes con FA que tienen una extensa SIL vulvar pueden beneficiarse de una combinación de tratamiento quirúrgico y médico, como se reportó en otras poblaciones de pacientes [69]. Los pacientes con otras inmunodeficiencias suelen responder a los inmunomoduladores en unas pocas semanas, por lo que las pacientes con FA pueden beneficiarse de un tratamiento inmunomodulador a largo plazo debido a la probabilidad de SIL recurrentes o refractarias. Las pacientes a las que se les diagnostica un cáncer del tracto genital deben derivarse inmediatamente a un oncólogo ginecológico.

Detección del cáncer de mama en pacientes con anemia de Fanconi

Cinco de los genes implicados en la anemia de Fanconi (FA) son genes de susceptibilidad al cáncer de mama (consulte el Capítulo 2): *FANCD1/BRCA2*, *FANCI/BRIP1*, *FANCF/PALB2*, *FANCG/RAD51C* y *FANCD3/BRCA1*. No se ha establecido el riesgo de cáncer de mama para las personas con FA que albergan variantes en estos genes o en otros genes de FA; por tanto, se necesita más investigación para desarrollar pautas para la detección del cáncer de mama en pacientes mujeres con FA (independientemente de su variante específica de FA).

La detección para las mujeres de la población general que son portadoras de variantes en los genes *FANCD1/BRCA2* y *FANCF/BRCA1* comienza con exámenes anuales de las mamas y exámenes anuales de diagnóstico por imágenes (IRM) de las mamas a partir de los 25 años. La frecuencia del diagnóstico por imágenes aumenta a partir de los 30 años hasta dos veces al año, e incluye exámenes clínicos de las mamas y mamografías que se alternan con IRM [70]. En algunos casos, la mamografía y las IRM se realizan al mismo tiempo, ya sea anual o semestralmente. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. recomienda la ecografía junto con la mamografía, en particular para las mujeres con mamas densas [71-73].

No está claro si las recomendaciones de detección mediante mamografía se aplican a las personas con FA, ya que tienen una elevada sensibilidad a la exposición a la radiación debido a sus defectos genéticos subyacentes en la reparación del ADN. Los riesgos a largo plazo de la exposición a la radiación deben sopesarse con los beneficios de la detección temprana [74]. El diagnóstico por imágenes puede reducir la exposición a la radiación de las pacientes con FA y es muy sensible para detectar tumores de mama que pueden pasar desapercibidos con otras técnicas de detección. Sin embargo, las IRM no pueden clasificar

de manera definitiva los tumores como benignos o malignos y tienen una alta tasa de falsos positivos; por tanto, esta técnica suele utilizarse junto con la mamografía [70]. En un estudio en el que se evaluó el uso de las IRM para la detección del cáncer de mama, se descubrió que las exploraciones de las mujeres premenopáusicas presentaban un elevado realce de fondo, independientemente del momento en que se produjera el ciclo menstrual, lo que daba lugar a una alta tasa de diagnósticos de cáncer falsos positivos; sin embargo, los criterios de diagnóstico de las lesiones sospechosas seguían siendo los mismos, independientemente del aumento de la tasa de falsos positivos [75]. El diagnóstico por imágenes parece ser más sensible para detectar tumores en pacientes que han pasado por la menopausia, incluso en aquellas que reciben terapia hormonal, lo que hace que el tejido mamario se vuelva menos denso [76, 77]. En el futuro, se podrían preferir las IRM a la mamografía en pacientes con FA posmenopáusicas como una forma de minimizar la exposición a la radiación de las mamografías [78]; sin embargo, este enfoque no se estudió en la población con FA.



Resumen

Las pacientes mujeres con FA se enfrentan a problemas ginecológicos como el inicio tardío de la pubertad, el sangrado menstrual anormal, la insuficiencia ovárica primaria, el cáncer y la reducción de la fertilidad. La atención ginecológica de las pacientes con FA debe abarcar todo el espectro de estas complicaciones y centrarse en gran medida en la detección del cáncer. La evaluación ginecológica para el retraso de la pubertad y las lesiones genitales en las pacientes mujeres con FA debe comenzar a los 13 años con exámenes vulvovaginales completos y la prueba de Papanicolaou una vez que la paciente sea sexualmente activa o a los 18 años. La detección del cáncer ginecológico debe realizarse cada 6-12 meses con remisión inmediata a un oncólogo ginecológico cuando se confirmen lesiones cancerosas ginecológicas mediante biopsia. La resección quirúrgica es actualmente la mejor opción curativa para los cánceres ginecológicos en pacientes con FA; por tanto, la detección temprana es imperativa. En la actualidad, no existen pautas consensuadas para la detección del cáncer de mama en pacientes con FA; se necesita más investigación para definir el riesgo de cáncer de mama en pacientes con FA.

El Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi reconoce las siguientes contribuciones de autores a la quinta edición:

Mercedes Castiel, MD*

Lesley Breech, MD

Stephanie Cizek, MD

Melissa Merideth, MD

Pamela Stratton, MD

** Presidente del Comité de la Sección*

Referencias

1. Fenichel, P., *Delayed puberty*. Endocr Dev, 2012. 22: p. 138-159.
2. ACOG Committee Opinion No. 651: *Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign*. Obstet Gynecol, 2015. 126(6): p. e143-6.

3. Genazzani, A.D., et al., *Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea*. Ann N Y Acad Sci, 2006. 1092: p. 103-13.
4. Petryk, A., et al., *Endocrine disorders in Fanconi anemia: recommendations for screening and treatment*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(3): p. 803-11.
5. Giri, N., et al., *Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(7): p. 2624-31.
6. Tsui, V. and W. Crismani, *The Fanconi Anemia Pathway and Fertility*. Trends Genet, 2019. 35(3): p. 199-214.
7. Milroy, C.L. and K.P. Jones, *Gynecologic care in hematopoietic stem cell transplant patients: a review*. Obstet Gynecol Surv, 2010. 65(10): p. 668-79.
8. Meirou, D., et al., *Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depot-medroxyprogesterone acetate*. Cancer, 2006. 107(7): p. 1634-41.
9. Cima, L.N., A. Colita, and S. Fica, *Perspectives on the co-treatment with GnRHa in female patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation*. Endocr Connect, 2017. 6(8): p. R162-R170.
10. Poorvu, P.D., et al., *Use and Effectiveness of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Prophylactic Menstrual Suppression in Postmenarchal Women Who Undergo Hematopoietic Cell Transplantation*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2016. 29(3): p. 265-8.
11. Chang, K., M.A. Merideth, and P. Stratton, *Hormone Use for Therapeutic Amenorrhea and Contraception During Hematopoietic Cell Transplantation*. Obstet Gynecol, 2015. 126(4): p. 779-84.
12. Hamilton, B.K., et al., *Clinical management of genital chronic GvHD*. Bone Marrow Transplant, 2017. 52(6): p. 803-810.
13. Ciavattini, A. and N. Clemente, *Female genital tract chronic graft-versus-host disease: review of the literature*. Anticancer Res, 2015. 35(1): p. 13-7.
14. Shanis, D., et al., *Risks factors and timing of genital human papillomavirus (HPV) infection in female stem cell transplant survivors: a longitudinal study*. Bone Marrow Transplant, 2018. 53(1): p. 78-83.
15. Kornik, R.I. and A.S. Rustagi, *Vulvovaginal Graft-Versus-Host Disease*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2017. 44(3): p. 475-492.
16. Committee on Gynecologic, P., *Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency*. Obstet Gynecol, 2017. 129(5): p. e134-e141.
17. Cartwright, B., et al., *Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. 101(9): p. 3497-505.
18. Crofton, P.M., et al., *Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover*. Clin Endocrinol (Oxf), 2010. 73(6): p. 707-14.
19. Morch, L.S., et al., *Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer*. N Engl J Med, 2017. 377(23): p. 2228-2239.
20. Cibula, D., et al., *Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis*. Expert Rev Anticancer Ther, 2011. 11(8): p. 1197-207.
21. Havrilesky, L.J., et al., *Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2013. 122(1): p. 139-47.

22. Parker, W.H., et al., *Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study*. *Obstet Gynecol*, 2013. 121(4): p. 709-16.
23. The, N.H.T.P.S.A.P., *The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society*. *Menopause*, 2017. 24(7): p. 728-753.
24. *Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society*. *Menopause*, 2015. 22(11): p. 1155-72; quiz 1173-4.
25. Goldberg, T. and B. Fidler, *Conjugated Estrogens/Bazedoxifene (Duavee): A Novel Agent for the Treatment of Moderate-to-Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause And the Prevention of Postmenopausal Osteoporosis*. *P T*, 2015. 40(3): p. 178-82.
26. Kagan, R., et al., *Patient considerations in the management of menopausal symptoms: role of conjugated estrogens with bazedoxifene*. *Ther Clin Risk Manag*, 2016. 12: p. 549-62.
27. Hellstrom, A.C. and J. Muntzing, *The pollen extract Femal--a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms*. *Menopause*, 2012. 19(7): p. 825-9.
28. Goldstein, S.R., M. Espie, and R. Druckmann, *Does purified Swedish pollen extract, a nonhormonal treatment for vasomotor symptoms, inhibit the CYP2D6 enzyme system?* *Menopause*, 2015. 22(11): p. 1212-4.
29. Rioux, J.E., et al., *17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis*. *Menopause*, 2000. 7(3): p. 156-61.
30. Weisberg, E., et al., *Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet*. *Climacteric*, 2005. 8(1): p. 83-92.
31. Bachmann, G., et al., *Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial*. *Obstet Gynecol*, 2008. 111(1): p. 67-76.
32. Simon, J., et al., *Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet*. *Obstet Gynecol*, 2008. 112(5): p. 1053-60.
33. Rossouw, J.E., et al., *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. *JAMA*, 2002. 288(3): p. 321-33.
34. Manson, J.E., et al., *Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials*. *JAMA*, 2013. 310(13): p. 1353-68.
35. Rose, S.R., et al., *Bone mineral density is normal in children with Fanconi anemia*. *Pediatr Blood Cancer*, 2011. 57(6): p. 1034-8.
36. Chen, J., et al., *Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial*. *J Sex Med*, 2013. 10(6): p. 1575-84.
37. Edwards, D. and N. Panay, *Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition?* *Climacteric*, 2016. 19(2): p. 151-61.
38. Panay, N., et al., *The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy*. *Menopause Int*, 2013. 19(2): p. 59-68.
39. Alter, B.P., et al., *Fanconi's anaemia and pregnancy*. *Br J Haematol*, 1991. 77(3): p. 410-8.
40. Nabhan, S.K., et al., *Fertility recovery and pregnancy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia patients*. *Haematologica*, 2010. 95(10): p. 1783-7.

41. Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. *Obstet Gynecol*, 2014. 124(1): p. 193-7.
42. Practice, A.C.o.G., ACOG Committee Opinion No. 357: Primary and preventive care: periodic assessments. *Obstet Gynecol*, 2006. 108(6): p. 1615-22.
43. Sorbi, F., et al., *Pregnancy in fanconi anaemia with bone marrow failure: a case report and review of the literature*. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2017. 17(1): p. 53.
44. Sklavos, M.M., et al., *anti-müllerian hormone deficiency in females with Fanconi anemia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(5): p. 1608-14.
45. Dillon, K.E., et al., *Pretreatment antimüllerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy*. *Fertil Steril*, 2013. 99(2): p. 477-83.
46. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address, A.a.o., *Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion*. *Fertil Steril*, 2018. 110(3): p. 380-386.
47. Allen, P.B., et al., *The impact of fertility preservation on treatment delay and progression-free survival in women with lymphoma: a single-centre experience*. *Br J Haematol*, 2018. 180(6): p. 901-904.
48. Moravek, M.B., et al., *Long-term outcomes in cancer patients who did or did not pursue fertility preservation*. *Fertil Steril*, 2018. 109(2): p. 349-355.
49. Rosenberg, P.S., et al., *Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants*. *Blood*, 2005. 105(1): p. 67-73.
50. Alter, B.P., et al., *Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up*. *Haematologica*, 2018. 103(1): p. 30-39.
51. Rosenberg, P.S., B.P. Alter, and W. Ebell, *Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry*. *Haematologica*, 2008. 93(4): p. 511-7.
52. Rosenberg, P.S., M.H. Greene, and B.P. Alter, *Cancer incidence in persons with Fanconi anemia*. *Blood*, 2003. 101(3): p. 822-6.
53. Alter, B.P., *Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001*. *Cancer*, 2003. 97(2): p. 425-40.
54. Kutler, D.I., et al., *Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. *J Natl Cancer Inst*, 2003. 95(22): p. 1718-21.
55. van Zeeburg, H.J., et al., *Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. *J Natl Cancer Inst*, 2008. 100(22): p. 1649-53.
56. Alter, B.P., et al., *Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: a search for human papillomavirus*. *Int J Cancer*, 2013. 133(6): p. 1513-5.
57. Sauter, S.L., et al., *Oral human papillomavirus is common in individuals with Fanconi anemia*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015. 24(5): p. 864-72.
58. Portugal, M.E.G., et al., *High frequency of multiple HPV types detection in Fanconi anemia patients oral swabs*. *Transpl Infect Dis*, 2019. 21(2): p. e13030.
59. Hoskins, E.E., et al., *The fanconi anemia pathway limits human papillomavirus replication*. *J Virol*, 2012. 86(15): p. 8131-8.
60. Petrosky, E., et al., *Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015. 64(11): p. 300-4.

61. FDA News Release: FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old. 2018 [cited 2020 July]; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>.
62. Meites, E., A. Kempe, and L.E. Markowitz, *Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination - Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016. 65(49): p. 1405-1408.
63. Alter, B.P., et al., *Antibody response to human papillomavirus vaccine in subjects with inherited bone marrow failure syndromes*. Vaccine, 2014. 32(10): p. 1169-73.
64. Mehta, P.A., et al., *Antibody response to human papillomavirus vaccination and natural exposure in individuals with Fanconi Anemia*. Vaccine, 2017. 35(48 Pt B): p. 6712-6719.
65. Moscicki, A.B., et al., *Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection*. J Low Genit Tract Dis, 2019. 23(2): p. 87-101.
66. Massad, L.S., et al., *2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors*. Obstet Gynecol, 2013. 121(4): p. 829-46.
67. van Seters, M., et al., *Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod*. N Engl J Med, 2008. 358(14): p. 1465-73.
68. Viera, M.H., et al., *Herpes simplex virus and human papillomavirus genital infections: new and investigational therapeutic options*. Int J Dermatol, 2010. 49(7): p. 733-49.
69. Sri, T., et al., *Human papillomavirus reactivation following treatment of genital graft-versus-host disease*. Transpl Infect Dis, 2013. 15(4): p. E148-51.
70. Robson, M. and K. Offit, *Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer*. N Engl J Med, 2007. 357(2): p. 154-62.
71. Thigpen, D., A. Kappler, and R. Brem, *The Role of Ultrasound in Screening Dense Breasts-A Review of the Literature and Practical Solutions for Implementation*. Diagnostics (Basel), 2018. 8(1).
72. *FDA advances landmark policy changes to modernize mammography services and improve their quality*. 2019, Food and Drug Administration.
73. Scheel, J.R., et al., *Screening ultrasound as an adjunct to mammography in women with mammographically dense breasts*. Am J Obstet Gynecol, 2015. 212(1): p. 9-17.
74. Berrington de Gonzalez, A., et al., *Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers*. J Natl Cancer Inst, 2009. 101(3): p. 05-9.
75. Baltzer, P.A., et al., *Clinical MR-mammography: are computer-assisted methods superior to visual or manual measurements for curve type analysis? A systematic approach*. Acad Radiol, 2009. 16(9): p. 1070-6.
76. King, V., et al., *Impact of menopausal status on background parenchymal enhancement and fibroglandular tissue on breast MRI*. Eur Radiol, 2012. 22(12): p. 2641-7.
77. Zhang, F., et al., *Screening breast magnetic resonance imaging in women with hormone replacement therapy*. Eur J Med Res, 2018. 23(1): p. 48.
78. Fakkert, I.E., et al., *Breast cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers after risk reducing salpingo-oophorectomy*. Breast Cancer Res Treat, 2011. 129(1): p. 157-64.

Capítulo 8

Problemas dermatológicos en pacientes con anemia de Fanconi

Introducción

En este capítulo se describen los problemas de la piel más comunes que afectan a los pacientes con anemia de Fanconi (FA) y que son consecuencia directa de la enfermedad o de los tratamientos asociados a ella. Las anomalías cutáneas, como la alteración de la pigmentación de la piel, pueden ser los síntomas de manifestación de la anemia de Fanconi (FA). Los pacientes con FA que se someten a un trasplante de células hematopoyéticas (HCT) también pueden desarrollar anomalías cutáneas derivadas de la enfermedad del injerto contra el huésped (GvHD) que se produce en la piel. El riesgo de desarrollar cáncer de piel puede aumentar en los pacientes adultos con FA debido a los defectos de reparación del ADN asociados a la enfermedad, por lo que es esencial la educación temprana sobre la protección solar para la prevención del cáncer de piel. También se analizan las pautas para la detección y el tratamiento de las verrugas, la queratosis actínica y los cánceres cutáneos, que incluyen el carcinoma escamocelular y basocelular y el melanoma.

Aspecto de la piel en pacientes con anemia de Fanconi

Cambios en la pigmentación

Los cambios en la pigmentación son las anomalías cutáneas más comúnmente asociadas al diagnóstico de anemia de Fanconi (FA) (consulte el Capítulo 2). Un paciente con FA puede desarrollar hiperpigmentación o hipopigmentación, por lo general, en áreas expuestas al sol [1,2]. Pueden aparecer manchas de piel hiper e hipopigmentadas en el cuello, el tronco y la parte superior de las manos y los pies; así como también en las axilas, los genitales, las palmas de las manos o las plantas de los pies (Figura 1). Las zonas de la piel de distinto color suelen superponerse y pueden crear un aspecto pecoso: manchas de piel de color claro en forma de gota dispersas sobre zonas más oscuras. Algunos pacientes presentan un tono de piel oscuro o sombreado, sobre todo en las zonas de las articulaciones, las extremidades inferiores y el cuello. También son frecuentes las manchas de piel de color bronceado con bordes lisos (manchas café con leche). Debido a los recuentos sanguíneos bajos, los pacientes con FA también son propensos a los hematomas, que pueden aparecer como pequeñas (equimosis) o grandes (púrpura) áreas de hematomas en la piel y harán que la pigmentación aumente en la zona después de que estas áreas se curen [3].

Se debe considerar la posibilidad de realizar pruebas de FA en niños pequeños con una clara decoloración hiper o hipopigmentada, o con manchas café con leche y con trastornos concomitantes que sugieran la presencia de FA (consulte el Capítulo 2). Mientras que algunos pacientes con FA desarrollan anomalías cutáneas, otros no. Dichas anomalías no son exclusivas de las personas con FA. Las manchas hipopigmentadas en los pacientes con FA se encuentran también en síndromes como la neurofibromatosis y la esclerosis tuberosa. Las manchas café con leche son una marca de nacimiento relativamente común en pacientes con neurofibromatosis. Por razones estéticas, algunas lesiones hiperpigmentadas como las manchas café con leche pueden eliminarse mediante tratamientos con láser.



Figura 1. Paciente con anemia de Fanconi y cambios pigmentarios en la piel.

Síndrome de Sweet

Los pacientes con FA suelen desarrollar el síndrome de Sweet (SS), también llamado dermatosis neutrofílica aguda, que se presenta como placas o nódulos rojos en la piel (Figura 2), que pueden ser dolorosas. Según un reporte, hasta el 12 % de los pacientes con FA desarrollan el SS [4]. Con frecuencia, el síndrome se desarrolla muchos años después de que el paciente haya sido diagnosticado con FA. La fiebre suele acompañar a las placas o nódulos rojos de la piel, y puede haber lesiones similares en los huesos, los pulmones o el tracto gastrointestinal del paciente.

Las lesiones del síndrome de Sweet se confunden a menudo con focos de infección activa y se tratan como tales; sin embargo, cuando se hace una biopsia, estas placas no muestran síntomas de infección y, por ello, no se curan bien. Los médicos deben considerar la posibilidad de un SS en los pacientes con FA que presentan lesiones de la piel color rojo que no responden a los antibióticos. Dado que los pacientes con FA pueden desarrollar lesiones de SS por debajo de la piel, suele requerirse una imagen radiográfica para diagnosticar la condición. Cabe destacar que los pacientes con FA que desarrollan SS también son propensos a una alta incidencia de síndrome mielodisplásico (MDS) y leucemia mieloide aguda (AML), antes o después del diagnóstico de SS. Ante el diagnóstico de SS junto con anomalías hematológicas o esqueléticas características, los médicos deben considerar el diagnóstico de la FA. Los pacientes con FA que desarrollan SS deben someterse a una aspiración de médula ósea y a una biopsia para evaluar la posibilidad de evolución a MDS o AML.



Figura 2. Paciente con anemia de Fanconi con placas rojas y nódulos característicos del síndrome de Sweet.

Crecimientos en la piel asociados a la anemia de Fanconi

Los crecimientos escamosos y elevados en la piel en los pacientes con FA pueden ser verrugas (verruca vulgaris), carcinoma basocelular (basal cell carcinoma, BCC), carcinoma escamocelular (SCC), queratosis actínica (actinic keratosis, AK) u otros tipos de lesiones. Los médicos del manejo clínico deben monitorear cuidadosamente todos los crecimientos de la piel de todo el cuerpo para determinar si hay cambios a lo largo del tiempo durante los exámenes anuales.

Crecimientos en la piel no cancerosos

Los pacientes con FA suelen tener niveles inusualmente altos de verrugas, lo que indicaría una disminución o anomalía en la inmunidad mediada por células, ya que las verrugas pueden iniciarse por la infección del virus del papiloma humano (VPH) [1]. Las verrugas se pueden tratar con crioterapia u otros agentes tópicos. La queratosis actínica, un crecimiento no canceroso, se presenta como manchas planas y escamosas de color rosa o rojo y puede evolucionar a un SCC.

Cánceres de piel

Los rayos ultravioleta (UV) emitidos por el sol pueden tener efectos nocivos múltiples sobre la piel, algunos de los cuales se potencian en los pacientes con FA. Con el paso del tiempo, los rayos ultravioleta inducen daños en el ADN, lo que aumenta el potencial de cánceres de piel como el carcinoma basocelular (BCC), el carcinoma escamocelular (SCC) y el melanoma [5]. Este riesgo se incrementa por el hecho de que los rayos UV actúan como inmunosupresores en la piel, por lo que la vigilancia inmunológica es fundamental para la prevención del cáncer de piel. La radiación ultravioleta del sol tiene diferentes subtipos: La ultravioleta A (UVA) provoca el envejecimiento prematuro y las arrugas de la piel; la ultravioleta B (UVB) induce daños en el ADN, como la rotura de la doble cadena, y es la principal causa del cáncer de piel. Las personas con FA tienen una capacidad disminuida para reparar los tipos de daño en el ADN inducidos por los UVB (Capítulo 1) y, por tanto, son más vulnerables a los efectos dañinos de los UVB y al desarrollo de SCC y BCC [6].

Carcinoma escamocelular y basocelular

Por lo general, el carcinoma basocelular se manifiesta como protuberancias brillantes, cerosas, de color rojo o rosa nacarado, que crecen lentamente con un bajo potencial metastásico. El SCC cutáneo se manifiesta en forma de manchas rojas, gruesas, escamosas y sensibles de la piel, en gran medida metastásicas, especialmente cuando se encuentran en la cabeza o el cuello. Las personas inmunodeprimidas tienen un mayor riesgo de desarrollar un SCC. En un paciente joven con FA, es probable que las lesiones escamosas múltiples sean verrugas. En un adolescente o adulto mayor, los médicos deben realizar una biopsia para determinar si la lesión es una AK, un BCC o un SCC.

Los dermatólogos suelen realizar una cirugía para eliminar los cánceres de piel, aunque la terapia fotodinámica (photodynamic therapy, PDT) puede utilizarse para tratar el BCC, el SCC y la AK. Otras terapias contra el cáncer de piel utilizadas en la población general incluyen agentes quimioterapéuticos tópicos como el 5-fluorouracilo o medicamentos que estimulan el sistema inmunitario para atacar las lesiones precancerosas o el cáncer. La tolerabilidad y la eficacia de estos tratamientos en pacientes con FA no han sido bien estudiadas.

Melanoma

El melanoma es altamente metastásico y debe extirparse inmediatamente. La mayoría de los melanomas son negros o marrones, o multicolores con bordes asimétricos e irregulares. Los pacientes que recibieron un HCT presentan un mayor número de nevos melanocíticos (lunares) en las extremidades, los dedos, las orejas u otras localizaciones [7] por lo que requieren un seguimiento estrecho. En la actualidad, no está claro si los pacientes con FA tienen un mayor riesgo de melanoma. Sin embargo, el compromiso inmunológico inducido por los rayos UV y el daño en el ADN son factores de riesgo para el melanoma y tienen relevancia en la FA; por tanto, se recomienda que los médicos de manejo clínico realicen exámenes anuales de la piel de todo el cuerpo para detectar el melanoma (y los cánceres no melanoma) a partir de los 18 años. Al igual que el BCC y el SCC, la extirpación quirúrgica del melanoma es la mejor opción curativa para los pacientes con FA.

Prevención del cáncer de piel

Es fundamental que los pacientes con FA se protejan la piel o eviten el sol desde una edad temprana [8]. Para cuidar la piel, se deben incluir sombreros y ropa protectora, además de la protección solar. Los protectores solares que contienen bloqueadores físicos, como el óxido de zinc y el óxido de titanio, son eficaces y suelen ser los más suaves para la piel sensible. Los absorbentes químicos, como las benzofenonas y los salicilatos, también proporcionan una cobertura de amplio espectro, aunque los índices de alergias e irritación de la piel son más elevados. Los protectores solares de al menos 30 FPS deben volver a aplicarse cada 1 o 2 horas. La interacción de los rayos UV con la piel es fundamental para la síntesis de la vitamina D; por tanto, el uso de protectores solares puede disminuir los niveles de esta vitamina. La dieta y los suplementos de vitamina D pueden proporcionar cantidades adecuadas de vitamina D (consulte el Capítulo 9).

Tratamientos de la anemia de Fanconi que afectan la piel

Terapia androgénica y depilación láser

La terapia androgénica (consulte el Capítulo 3) puede aumentar el crecimiento del vello tanto en hombres como en mujeres. El tratamiento con láser puede eliminar el vello no deseado, pero es poco probable que tenga un efecto duradero si se continúa con la

terapia androgénica. Los riesgos de la depilación láser son las molestias, los cambios temporales de pigmentación y las cicatrices. La depilación láser no se ha asociado a un aumento del riesgo de tumor maligno de la piel. Un médico autorizado y con experiencia en terapia con láser debe realizar el tratamiento.

Trasplante de células hematopoyéticas

La enfermedad del injerto contra el huésped (GvHD) cutánea en pacientes con FA se debe principalmente a la reacción de los linfocitos T del donante a la piel del paciente tras el trasplante de células hematopoyéticas (HCT). Las manifestaciones clínicas y las características histológicas de la GvHD se asemejan mucho a otras condiciones que se observaron después del trasplante en pacientes con FA. Además, la GvHD crónica puede presentarse como una alteración pigmentaria en la piel, que también es una característica de la FA. Por tanto, los médicos de manejo clínico deben priorizar el reconocimiento y el manejo de la GvHD cutánea [9,10]. La prevención y el tratamiento de la GvHD se analizan en detalle en el Capítulo 3.

Si bien todos los receptores de trasplantes de células madre, por lo general, corren el riesgo de padecer cáncer de piel no melanoma y melanoma, los pacientes con FA suelen tener un riesgo mayor debido a su menor capacidad de reparar el ADN dañado [6]. El cáncer de piel también puede comportarse de forma más agresiva en esta población [11]. Los factores de riesgo en la población general para el cáncer de piel no melanoma incluyen antecedentes de GvHD crónica o exposición a inmunosupresión prolongada, el medicamento antifúngico voriconazol (consulte más adelante) y la radioterapia. Los factores de riesgo de melanoma incluyen el tratamiento previo con ciertas quimioterapias alquilantes y antimetabólicas y la radiación.

Los receptores de trasplantes de células madre pueden desarrollar una pérdida localizada o generalizada del color de la piel o del pelo, conocido como vitíligo [12]. La causa de esta condición no está clara, aunque puede ser más común en pacientes con antecedentes de GvHD aguda o crónica. Estos pacientes deben prestar especial atención a la protección de su piel del sol o evitar la exposición al sol por completo.

El voriconazol es un agente antifúngico que aumenta la sensibilidad de la piel a la luz solar. El uso de voriconazol se relaciona con el desarrollo de SCC en pacientes sin FA cuando se utiliza durante 12 meses [13]; por tanto, el uso de voriconazol, y de otros medicamentos antifúngicos, debe discutirse con el hematólogo y el equipo de trasplante del paciente con FA.



Resumen

Los pacientes con FA experimentan tasas elevadas de cambios anormales en la piel, como hiper- o hipopigmentación, manchas café con leche, crecimiento de verrugas, queratosis actínica y cánceres de piel melanoma y no melanoma. Los pacientes con FA pueden tener

un mayor riesgo de padecer melanoma y carcinomas escamocelulares y basocelulares debido a la reparación defectuosa del ADN asociada a la enfermedad; por tanto, se recomienda que se sometan a exámenes anuales de la piel de todo el cuerpo desde una edad temprana, a más tardar, a los 18 años. Los pacientes con FA de todos los grupos etarios (incluidos los lactantes y los que se someten a un HCT) también deben seguir unas pautas estrictas para minimizar la exposición a los rayos UV, evitar la luz solar directa mediante ropa que bloquee los rayos UV o aplicarse de forma regular protectores solares químicos con formulaciones que bloqueen los rayos UV, como el óxido de zinc. El trasplante de células hematopoyéticas aumenta el riesgo de complicaciones asociadas a la piel, como la enfermedad del injerto contra el huésped. El equipo de manejo clínico debe monitorear al paciente de forma continua para detectar posibles efectos cutáneos causados por los tratamientos que se utilizan en los pacientes con FA.

El Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi reconoce las siguientes contribuciones de autores a la quinta edición:

Arturo Saavedra, MD, PhD, MBA*

Jennifer Huang, MD

Krystal M. Jones, MD

Vinod Nambudiri, MD, MBA

* *Presidente del Comité*

Referencias

1. Johansson, E., et al., *Fanconi's anemia. Tumor-like warts, hyperpigmentation associated with deranged keratinocytes, and depressed cell-mediated immunity.* Arch Dermatol, 1982. 118(4): p. 249-52.
2. Rao, G.A., *Fanconi's anemia.* Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2008. 74(4): p. 398-9.
3. Shukla, P., et al., *Prevalence and association of dermatological manifestations with Fanconi anemia: A retrospective study.* Indian Dermatol Online J, 2018. 9(5): p. 341-2.
4. Giulino, L., et al., *Sweet syndrome in patients with Fanconi anaemia: association with extracutaneous manifestations and progression of haematological disease.* Br J Haematol, 2011. 154(2): p. 278-81.
5. Green, A., et al., *Melanocytic naevi and melanoma in survivors of childhood cancer.* Br J Cancer, 1993. 67(5): p. 1053-7.

6. Romick-Rosendale, L.E., et al., *The Fanconi anemia pathway: repairing the link between DNA damage and squamous cell carcinoma*. *Mutat Res*, 2013. 743-744: p. 78-88.
7. Katzenellenbogen, R.A., et al., *Skin and mucosal human papillomavirus seroprevalence in persons with Fanconi Anemia*. *Clin Vaccine Immunol*, 2015. 22(4): p. 413-20.
8. Leisenring, W., et al., *Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation*. *J Clin Oncol*, 2006. 24(7): p. 1119-26.
9. Filipovich, A.H., et al., *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005. 11(12): p. 945-56.
10. Andrews, M.L., I. Robertson, and D. Weedon, *Cutaneous manifestations of chronic graft-versus-host disease*. *Australas J Dermatol*, 1997. 38(2): p. 53-62; quiz 63-4.
11. Curtis, R.E., et al., *Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study*. *Blood*, 2005. 105(10): p. 3802-11.
12. Sanli, H., et al., *Vitiligo after hematopoietic cell transplantation: six cases and review of the literature*. *Dermatology*, 2008. 216(4): p. 349-54.
13. Cowen, E.W., et al., *Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole*. *J Am Acad Dermatol*, 2010. 62(1): p. 31-7.

Capítulo 9

Manejo clínico de los problemas gastrointestinales de la anemia de Fanconi

Introducción

La anemia de Fanconi (FA) y los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad pueden provocar trastornos gastrointestinales, enfermedades hepáticas y problemas relacionados con la nutrición. Sin un tratamiento adecuado, estas complicaciones pueden interferir en la vida diaria e impedir el crecimiento y desarrollo saludables.

Los problemas relacionados con el tracto gastrointestinal que más afectan a los pacientes con FA son los siguientes:

- Anomalías anatómicas del tracto gastrointestinal
- Síntomas gastrointestinales, como ingesta deficiente de alimentos, náuseas, dolor abdominal o diarrea
- Aumento deficiente de peso o desnutrición, a menudo como consecuencia de la reducción de la ingesta de alimentos o la dificultad para absorber nutrientes
- Sobrepeso u obesidad
- Cánceres del tracto gastrointestinal
- Enfermedad hepática

- Complicaciones gastrointestinales del trasplante de células hematopoyéticas (HCT)

El equipo de manejo clínico gastrointestinal debe incluir un gastroenterólogo o un gastroenterólogo pediátrico y, cuando sea necesario, un dietista. Este equipo debe trabajar en estrecha colaboración con otros especialistas en FA para proporcionar una atención integral.

Anomalías anatómicas del tracto gastrointestinal

Aproximadamente el 7 % de los pacientes con FA nacen con anomalías anatómicas en el tracto gastrointestinal [1]. Las anomalías más comunes son la atresia esofágica (EA), la EA con fístula traqueoesofágica (TEF), la atresia duodenal, y otras anomalías anorrectales. Estas anomalías pueden incluir una obstrucción del ano, un fallo de conexión del recto con el ano o un paso anormal entre el recto y otra parte del cuerpo, como el tracto urinario o el sistema reproductor. La mayoría de las anomalías se diagnostican y tratan en la primera infancia, a menudo antes del diagnóstico de la FA. Las anomalías del tracto gastrointestinal pueden ocurrir de forma aislada o aparecer junto con otras anomalías congénitas, incluido el espectro de trastornos VACTERL-H (descrito en el Capítulo 2).

Atresia esofágica y fístula traqueoesofágica

La atresia esofágica, con o sin fístula traqueoesofágica (EA/TEF), suele diagnosticarse durante el embarazo. Los síntomas de la EA/TEF en los recién nacidos pueden incluir babeo excesivo, intolerancia a la alimentación o dificultades respiratorias. Los bebés con EA/TEF que pesan más de 3 libras y 5 onzas (1500 g) al nacer y no tienen defectos cardíacos importantes tienen una tasa de supervivencia del 98 % hasta la infancia y más [2]. Las pautas recientes para el manejo de esta condición se publicaron en otro lugar y pueden consultarse para obtener más detalles [3].

Las complicaciones a largo plazo que puede experimentar el paciente están determinadas por la gravedad del defecto de EA/TEF y la calidad de la reparación. Una forma de EA/TEF conocida como atresia de brecha larga (caracterizada por una brecha en el esófago que abarca una distancia superior a tres vértebras de la columna) es difícil de reparar y aumenta el riesgo de que el esófago se estreche, lo que da lugar a complicaciones adicionales. Una segunda forma de EA/TEF más grave es la denominada atresia con brecha ultra amplia, definida como una brecha en el esófago que abarca cinco o más vértebras. En esta forma de atresia, los segmentos esofágicos son muy cortos y es probable que se produzcan complicaciones importantes. Las mejores prácticas para el tratamiento de la EA/TEF con brecha ultra amplia aún son objeto de debate [2]; sin embargo, los pacientes pueden requerir técnicas quirúrgicas avanzadas, incluida la reconstitución del

esófago, utilizando tejido del colon o del estómago, o bien operaciones que inducen el crecimiento del esófago. Estos procedimientos se asocian a muchas complicaciones, como fugas de las conexiones del esófago reparado y problemas de deglución, como dolor con los alimentos sólidos, reflujo frecuente y vómitos. También puede existir un riesgo de cáncer a largo plazo en el tejido del colon que se utilizó para reconstruir el esófago.

La reparación de la EA/TEF en la infancia suele provocar enfermedad por reflujo gastroesofágico (gastroesophageal reflux disease, GERD), dificultad para tragar y problemas respiratorios en la edad adulta [4]. El diagnóstico y el manejo de la GERD son esenciales para reducir el dolor, la hemorragia y el estrechamiento del esófago. A menudo, es necesaria la cirugía antirreflujo para corregir la complicación. Los problemas respiratorios, como la tos, la neumonía y las sibilancias, pueden sugerir la necesidad de una broncoscopia. Se debe considerar la posibilidad de una TEF recurrente si se produce una neumonía o dolor tras un período de relativamente buena salud.

Atresia duodenal

La atresia duodenal es menos frecuente que la EA/TEF. Más del 50 % de los pacientes con atresia duodenal tienen otras anomalías congénitas. Cerca del 90 % de los bebés sobreviven a la reparación quirúrgica de los intestinos, crecen con normalidad y desarrollan pocos síntomas. Sin embargo, entre el 12 % y el 15 % de los pacientes desarrollan complicaciones en los meses y años posteriores a la cirugía, como dolor abdominal, vaciamiento gástrico retardado, úlcera péptica, megaduodeno, reflujo de líquidos desde los intestinos hacia el estómago y el esófago, y síndrome del asa ciega. Los pacientes con atresia duodenal suelen experimentar un movimiento lento de los alimentos a través del tubo digestivo por encima del paso intestinal formado por la cirugía. El agrandamiento del duodeno puede producirse hasta 18 años después de la cirugía y se asocia a un aumento deficiente de peso, vómitos, dolor abdominal y síndrome del asa ciega, y suele requerir una cirugía adicional [5].

Anomalías anorrectales

Las anomalías anorrectales son un espectro de anomalías congénitas en las que el tracto gastrointestinal está cerrado y no está conectado al ano o, en cambio, se abre en un lugar inadecuado, como la piel, el tracto urinario o el sistema reproductor. El pronóstico a largo plazo de los pacientes con anomalías anorrectales varía y depende del tipo de malformación, la técnica quirúrgica utilizada para reparar la anomalía, la presencia de trastornos adicionales, la atención médica continua y el seguimiento. El manejo de estas complicaciones requiere un enfoque multidisciplinar. Los problemas a largo plazo pueden incluir incontinencia fecal y estreñimiento con o sin encopresis [6]. En la mayoría de los casos, el control del intestino puede restablecerse con medicación, aunque algunos pacientes llegan a necesitar un enema colónico anterógrado.

Síntomas gastrointestinales

Muchos pacientes con FA experimentan síntomas gastrointestinales, como ingesta deficiente de alimentos, náuseas, dolor abdominal o diarrea. Estos síntomas causan un gran malestar y pueden contribuir a un aumento deficiente de peso en los pacientes con FA. Durante las visitas clínicas rutinarias, los médicos deben animar a los pacientes y a sus familias a reportar los síntomas gastrointestinales, ya que los pacientes a menudo no revelan espontáneamente estas preocupaciones.

- **Ingesta deficiente de alimentos:** Puede ser el resultado de muchos factores, incluidas las complicaciones de las anomalías anatómicas gastrointestinales (estrechamiento del tracto digestivo o complicaciones de la reparación), inflamación crónica o infección, efectos secundarios de la medicación o los problemas neurológicos o de conducta.
- **Náuseas:** Pueden ser el resultado de muchos factores, pero a menudo se deben a infecciones, el vaciamiento gástrico retardado causado por la infección o medicamentos. Las náuseas suelen ser temporales y se resuelven una vez curada la infección o suspendida la medicación. El estrés psicológico, la ansiedad y la depresión también pueden provocar náuseas y dolor abdominal, y suelen empeorar las molestias gastrointestinales existentes.
- **Dolor abdominal:** Puede ser el resultado de una obstrucción parcial del tracto digestivo por complicaciones de defectos estructurales en el sistema gastrointestinal. El dolor abdominal también es común ante una motilidad gastrointestinal anormal, un crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado o una enfermedad de la vesícula biliar.
- **Diarrea:** Puede producirse por diversas razones, como una infección oportunista del tracto gastrointestinal, el crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado, medicamentos y el síndrome del intestino corto. El estreñimiento con pérdida accidental de heces puede confundirse con la diarrea.

Evaluación inicial del síntoma gastrointestinal

En todos los casos, la evaluación inicial de los síntomas gastrointestinales en pacientes con FA comienza con una historia clínica y un examen físico. La mayoría de los problemas pueden diagnosticarse a este nivel sin necesidad de estudios adicionales. Si el paciente presenta una ingesta deficiente de alimentos no específica, con o sin náuseas y dolor abdominal, puede ser útil la evaluación en busca de evidencias de una infección aparente. La infección o la inflamación sistémica pueden identificarse mediante estudios de laboratorio, como el cultivo de orina, la medición de la proteína C reactiva en suero y la velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos. Los pacientes con diarrea deben someterse a un examen de heces en busca de óvulos y parásitos, antígeno de giardia y criptosporidios y otros agentes oportunistas. Para diagnosticar un presunto crecimiento exacerbado de bacterias en el intestino delgado, se recomiendan la prueba de hidrógeno en el aliento o un ensayo experimental del antibiótico, metronidazol. La intubación duodenal para recolectar el jugo del intestino delgado para su cultivo es poco práctica y no se recomienda en los pacientes con FA, que tienen tanto una mayor sensibilidad a la radiación como un mayor riesgo de hemorragia.

Evaluación del reflujo gastroesofágico

En un estudio endoscópico reciente de ocho pacientes con FA, se encontró evidencia de esofagitis por reflujo en todos ellos en la visita inicial, y cinco de los ocho pacientes tenían enfermedad moderada o grave [7]. Todos los pacientes con enfermedad moderada o grave presentaban síntomas de reflujo, incluida la dificultad para tragar. En el momento de la endoscopia inicial, la edad oscilaba entre 10 y 39 años. Dos personas con la esofagitis más grave, incluido el niño del estudio, desarrollaron un carcinoma escamocelular esofágico en un plazo de dos años. Se publicaron pautas de buenas prácticas para la evaluación y el manejo de la GERD en pacientes de la población general, tanto para adultos como para niños [8, 9]. En el caso de los pacientes con FA, los síntomas de reflujo deben consultarse en cada visita. Los síntomas más comunes de reflujo son ardor de estómago, dolor torácico, dolor abdominal en la zona mediopigástrica, aumento de eructos o hipo y disfagia. Desde un punto de vista estrictamente sintomático, los niños con GERD pueden tratarse sin necesidad de realizar más pruebas si tienen la edad suficiente para explicar de forma fiable sus síntomas. Como alternativa, se puede diagnosticar el reflujo en los niños con una sonda de pH/impedancia colocada en la manometría. El tratamiento se inicia con inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol o lansoprazol a una dosis de 1 mg/kg/día hasta alcanzar las dosis de adultos). Deben evitarse los antagonistas H₂, ya que estos medicamentos aumentan el riesgo de supresión de la médula ósea. Sin embargo, en un estudio de 2019, se sugiere que debe considerarse la realización de una endoscopia anual en pacientes con FA, incluso en niños pequeños, para permitir el diagnóstico temprano del cáncer de esófago [7] (consulte el Capítulo 5).

Evaluación del vaciamiento gástrico retardado

Se debe sospechar que existe un vaciamiento gástrico retardado en los pacientes que experimentan náuseas, se sienten satisfechos antes de lo habitual y vomitan los alimentos ingeridos varias horas antes. Sin embargo, algunos pacientes pueden no experimentar ningún síntoma. La prueba más frecuentemente utilizada para diagnosticar el vaciamiento gástrico retardado en la población general es el estudio de vaciado gástrico de medicina nuclear, que implica radiación. Para evitar la exposición a la radiación en los pacientes con FA, se puede omitir el estudio de vaciado gástrico e iniciar un ensayo de tratamiento, siempre que el paciente tenga los síntomas clásicos, una exploración física normal y no haya evidencia de obstrucción en el tracto digestivo. El diagnóstico de vaciamiento gástrico retardado basado en la ecografía puede utilizarse cuando esté disponible.

Los pacientes que reportan síntomas como náuseas o dolor abdominal en los 30 minutos siguientes al inicio de la comida podrían tener una alteración de la acomodación gástrica, una condición en la que el estómago no consigue relajarse y aceptar los alimentos. Estos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con el medicamento ciproheptadina, administrado 30 minutos antes de las comidas. En los casos de náuseas graves e incontrolables sin una causa detectable, puede justificarse un ensayo con el medicamento ondansetrón si no hay mejora con la ciproheptadina o la domperidona.

La primera línea de terapia para el vaciamiento gástrico retardado es la dieta. El paciente debe someterse a un asesoramiento alimentario con un dietista para ajustar el contenido

y la frecuencia de las comidas; deben favorecerse las comidas pequeñas y frecuentes con restricción de grasas y fibras no digeribles y con una ingesta calórica adecuada.

La motilidad gastrointestinal puede mejorarse aun más con un ensayo de medicación, como la eritromicina (5 mg/kg/dosis, 3 veces al día) o (en Canadá y Europa) la domperidona (0.25 a 0.5 mg/kg/dosis, 3 a 4 veces al día; dosis máxima diaria de 2.4 mg/kg u 80 mg/día). Antes de prescribirlo, el médico debe determinar si el paciente está tomando algún medicamento que pueda interactuar de forma adversa con el medicamento de vaciado gástrico. Por ejemplo, se sabe que el grupo de medicamentos azoles (es decir, fluconazol, itraconazol o ketoconazol) utilizados para tratar las infecciones fúngicas interactúan negativamente con la eritromicina. No se recomienda el uso de metoclopramida debido a los efectos secundarios potencialmente peligrosos, como la discinesia tardía irreversible, un trastorno caracterizado por movimientos repetitivos e involuntarios. Con el uso combinado de amoxicilina y ácido clavulánico (20 mg/kg de amoxicilina y 1 mg/kg de clavulanato, 2 veces al día, con un máximo de 250 mg de amoxicilina, 3 veces al día), se demostró una mejora en la motilidad del intestino delgado que se percibe cuando los medicamentos antes mencionados han fracasado o si el paciente no tolera la alimentación yeyunal [10, 11].

Los casos de vaciamiento gástrico retardado que no mejoran con la medicación pueden requerir procedimientos quirúrgicos, como la terapia endoscópica con dilatación pilórica e inyección de toxina botulínica, yeyunostomía o gastroyeyunostomía. Antes de realizar una intervención quirúrgica, que podría introducir más complicaciones gastrointestinales, los médicos deben tener en cuenta que la mayoría de los casos de vaciamiento gástrico retardado en niños que se producen sin una causa identificable se resuelven con el tiempo.

Evaluación del crecimiento deficiente

Muchos niños con FA experimentan un crecimiento deficiente. El peso y la estatura deben medirse en cada visita clínica mediante métodos apropiados para la edad del niño y trazarse en un gráfico llamado curva de crecimiento. Las mediciones del peso en relación con la estatura deben representarse en los niños menores de dos años y las mediciones del índice de masa corporal (IMC) en relación con la edad deben representarse en los niños mayores de dos años.

Los niños con FA pueden ser más bajos de lo esperado debido a la propia condición genética, a la genética (no relacionada con la FA) que contribuye al patrón de crecimiento en sus familias, a las múltiples anomalías hormonales [12] o a la supresión del crecimiento debido a la inflamación asociada a la infección. No obstante, los niños con FA deben tener un peso para la altura o un IMC normal para su edad. Puede requerirse la evaluación por parte de un endocrinólogo pediátrico en el caso de los niños con FA que presenten una altura/crecimiento lineal deficiente.

La desnutrición, ya sea debido a una ingesta deficiente de alimentos, un consumo elevado de energía o una pérdida excesiva de heces, da lugar inicialmente a una curva de crecimiento que muestra un peso bajo en relación con la altura o un IMC bajo en relación con la edad. También hay que prestar atención a los niños que presentan pérdida de peso o una tasa de crecimiento reducida. En un estudio, se comprobó que el 22 % de los pacientes con FA tenían un peso inferior al normal, lo que indica malnutrición [12]. El estado nutricional general de los pacientes con FA puede determinarse en cada examen físico de rutina mediante la evaluación de la masa muscular, la salud de la piel y las membranas mucosas, y los niveles de energía y actividad.

Aumento deficiente de peso

Los padres de niños con FA a menudo se preocupan por el aumento deficiente de peso de sus hijos y por ser “selectivos” con la comida. Estas dos cuestiones deben tratarse por separado. Aproximadamente el 60 % de los niños con FA tienen baja estatura como parte de la enfermedad genética. Estos niños también tendrán un peso proporcionalmente más bajo. Los médicos deben hablar con los padres de los niños con FA sobre el patrón de las curvas de crecimiento de sus hijos, especialmente los cambios en el peso en relación con la altura desde el nacimiento hasta los dos años de edad, y el IMC después de los dos años. Se debe animar a los padres a aceptar como normal a un niño cuyo peso es adecuado para su estatura algo baja. Intentar aumentar agresivamente la ingesta de alimentos del niño no aumentará su estatura ni su salud en general, y puede crear desórdenes alimentarios o problemas familiares con las comidas. Para los niños que son “selectivos” con la comida, sus familias pueden beneficiarse de las terapias conductuales para aumentar la variedad de alimentos ingeridos. Estas terapias no se estudiaron en pacientes con FA, pero han sido eficaces en otras poblaciones de pacientes con una ingesta deficiente de alimentos. Por ejemplo, se demostraron mejoras a largo plazo con la ingesta de alimentos en pacientes con fibrosis quística [12].

Ingesta deficiente de alimentos frente a malabsorción

En los pacientes con pérdida o aumento deficiente de peso documentados, debe considerarse tanto la ingesta deficiente de alimentos como la diarrea con malabsorción de nutrientes. El análisis del registro de alimentación de 3 días del paciente puede indicar una ingesta inadecuada de proteínas y calorías. El asesoramiento alimentario, con o sin la evaluación de un especialista en alimentación, puede ser suficiente para mejorar la ingesta oral en algunos pacientes; sin embargo, si la ingesta de alimentos no aumenta, el asesoramiento debe estar dirigido a maximizar las calorías mediante la adición de alimentos con alto contenido calórico y suplementos líquidos o en polvo. Los pacientes con FA también pueden tener deficiencias o una mayor necesidad de vitaminas y minerales específicos, incluidos el folato y el zinc. Incluso los niños con un peso adecuado para su altura pueden beneficiarse de un suplemento vitamínico-mineral diario (en general, debe elegirse un suplemento sin hierro, y deben evitarse las dosis excesivas de vitaminas, como se comenta en las páginas 168-169).

Deficiencia de vitamina D

Se debe examinar a todos los pacientes con FA para detectar la deficiencia de vitamina D al menos una vez al año, preferiblemente durante el invierno; para ello, se comprueban los niveles de la forma activa de la vitamina D en la sangre, conocida como 25-hidroxivitamina D. Si el nivel de 25-hidroxivitamina D es inferior a 30, se indican los suplementos con vitamina D oral una vez a la semana. Los pacientes que pesan menos de 44 libras (20 kg) deben recibir 8,000 UI una vez a la semana; los que pesan más de 44 libras (20 kg) deben recibir 50,000 UI una vez a la semana. Los niveles de vitamina D deben volver a comprobarse después de 8 semanas, y la administración de suplementos debe continuar hasta que el nivel de 25-hidroxivitamina D sea superior a 30.

Alimentación suplementaria en niños con anemia de Fanconi

La alimentación suplementaria puede ser necesaria para lograr un estado nutricional saludable en niños que tienen de forma persistente menos del 85 % del peso esperado para su estatura, que tienen de forma persistente un IMC inferior al tercer percentil para su edad o que no han ganado peso durante un período de 3 a 6 meses. La alimentación suplementaria por sonda, conocida como alimentación enteral, es preferible a la suplementación por infusión intravenosa, conocida como nutrición parenteral. La nutrición parenteral complementaria requiere la colocación de un catéter central, lo que aumenta el riesgo de infección, trastornos metabólicos y lesiones hepáticas. La alimentación parenteral debe limitarse a aquellos pacientes que no puedan satisfacer sus necesidades con la alimentación enteral.

La alimentación enteral puede administrarse mediante sondas nasogástricas, nasoyeyunales o de gastrostomía. Se recomienda que los pacientes con FA realicen una prueba de alimentación nasogástrica o nasoyeyunal antes de proceder a la gastrostomía. La vía nasal es la más adecuada para los pacientes que necesitan suplementos alimenticios durante menos de tres meses. Los inconvenientes de las sondas nasales incluyen un mayor riesgo de infección de los senos y la exposición a la radiación ionizante durante la fluoroscopia utilizada para la colocación de la sonda.

Las sondas de gastrostomía proporcionan un acceso más permanente al tracto gastrointestinal para la administración de la alimentación enteral. Las complicaciones de las sondas de gastrostomía se limitan a la irritación local o a la infección, en gran parte debida a un bajo recuento de neutrófilos. Además, si el nivel de plaquetas del paciente es muy bajo en el momento de la intervención, existe el riesgo de una hemorragia excesiva. Algunos pacientes experimentan ardor de estómago después de iniciar la alimentación enteral complementaria, especialmente con las tomas nocturnas. También pueden producirse vómitos y diarrea. Por lo general, un dietista o un médico pueden realizar modificaciones sencillas en la terapia que alivien estos síntomas. También es aconsejable que los pacientes monitoreen con regularidad su glucemia cuando sigan una dieta alta en calorías.

Estimulantes del apetito

Antes de prescribir estimulantes del apetito, los médicos deben primero investigar y tratar adecuadamente las causas diagnosticables de inapetencia y crecimiento deficiente en los pacientes con FA. Los estimulantes del apetito no tratarán el vaciamiento gástrico retardado, la depresión, la infección crónica u otras causas tratables de aumento de peso y crecimiento inadecuados. Aún no está claro si el peso ganado durante la administración de estimulantes del apetito se mantendrá después de suspender la medicación.

No obstante, varios medicamentos tienen efectos secundarios de estimulación del apetito (p. ej., la ciproheptadina, el acetato de megestrol y los agentes antipsicóticos atípicos, la olanzapina y la mirtazapina). Aunque estos medicamentos no se formularon ni prescribieron originalmente como estimulantes del apetito (y ninguno se ha probado en pacientes con FA), se utilizaron para intentar prevenir la pérdida de peso no deseada en pacientes con cáncer, VIH/SIDA y fibrosis quística [13, 14].

En pequeños ensayos, se demostró que el acetato de megestrol aumenta el apetito y el aumento de peso durante períodos relativamente cortos [15]. Tiene un alto potencial de efectos secundarios serios, incluida la insuficiencia suprarrenal [16, 17]. Aunque posiblemente sea adecuado para situaciones en las que se necesita un tratamiento a corto plazo (p. ej., durante la quimioterapia o la terapia paliativa), no se recomienda para personas con FA, que pueden necesitar una estimulación del apetito a largo plazo.

La ciproheptadina, un antihistamínico utilizado para tratar las reacciones alérgicas, es un estimulante del apetito muy popular porque tiene pocos efectos secundarios, aparte de la somnolencia temporal. En ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, el medicamento fue bien tolerado por los pacientes con cáncer o fibrosis quística, pero produjo poco o ningún aumento de peso [14, 18]. Sin embargo, algunos médicos optan por probar esta medicación antes de recurrir a la alimentación nasogástrica o por gastrostomía. Los pacientes pueden beneficiarse de la ciproheptadina, ya que reduce las arcadas [19].

Se demostró que los cannabinoides reducen las náuseas y los vómitos en muchas circunstancias [20]. Aunque algunos pacientes prueban varias formas de cannabinoides para estimular el apetito, su uso debe limitarse a ensayos de investigación hasta que se obtenga más información.

Sobrepeso y obesidad en anemia de Fanconi

Al igual que en la población general, algunos pacientes con FA tienen sobrepeso u obesidad. En un estudio, el 27 % de los pacientes con FA tenían sobrepeso u obesidad; además, también solían tener diabetes [21]. Los niños que tienen un IMC superior al percentil 85 e inferior al percentil 95 para la edad se consideran con sobrepeso, y los que tienen un IMC superior al percentil 95 para la edad se consideran obesos. Ambos diagnósticos deben confirmarse mediante un examen físico. El sobrepeso y la obesidad pueden provocar complicaciones importantes, como niveles elevados de grasa y colesterol en la sangre, diabetes, trastornos obstructivos del sueño y otros aspectos del síndrome metabólico.

Aunque un análisis completo del manejo del sobrepeso y la obesidad está fuera del alcance de este capítulo (para más información, consulte las referencias [22] y [23]), la modificación del estilo de vida es un punto de partida esencial. Los médicos deben pedir a los pacientes que lleven un diario de 6 días sobre la dieta y la actividad diaria, ya que proporcionan la base para el asesoramiento sobre los cambios en la dieta y el ejercicio. La mayoría de las familias necesitarán sesiones mensuales de asesoramiento durante un tiempo para asegurar que se alcanza el peso adecuado. El asesoramiento psicológico también puede ayudar, especialmente si se sospecha de un trastorno alimentario. Se debe instar a los pacientes a que eviten las dietas de moda y los preparados de venta sin receta para perder peso y a que se centren en las modificaciones del estilo de vida saludable.

El paciente obeso debe evaluarse para detectar cualquier consecuencia primaria de la obesidad para la salud. Como mínimo, las mediciones deben incluir la presión arterial mediante un manguito de tamaño adecuado, el perfil lipídico en ayunas, la tolerancia a la glucosa oral con los niveles de insulina y los niveles de sangre de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). Los pacientes obesos con trastornos del sueño o ronquidos requerirán un estudio del sueño y pueden necesitar un ecocardiograma para evaluar la función cardíaca.

Enfermedad hepática

La enfermedad hepática es generalmente una complicación del tratamiento de la FA y los pacientes deben derivarse a un gastroenterólogo con experiencia en el tratamiento de la enfermedad hepática. Las siguientes secciones ofrecen un resumen general de los problemas más comunes relacionados con el hígado que afectan a los pacientes con FA.

Complicaciones hepáticas asociadas con los andrógenos

Los esteroides androgénicos utilizados para tratar los recuentos sanguíneos bajos en pacientes con FA pueden causar múltiples complicaciones hepáticas, incluida una condición poco frecuente llamada púrpura hepática, cambios subcelulares en las células hepáticas llamadas hepatocitos y tumores hepáticos benignos conocidos como adenomas hepatocelulares [24]. En un estudio de pacientes con FA, se encontró un aumento de 5 veces en los niveles de enzimas hepáticas (un indicador de lesión hepática) en pacientes con antecedentes de terapia androgénica en comparación con aquellos sin antecedentes de terapia androgénica; además, tres de los 20 pacientes tratados con andrógenos desarrollaron tumores hepáticos [25]. Por tanto, es esencial monitorear minuciosamente las complicaciones hepáticas de la terapia androgénica. En la figura 1, se presenta un esquema de las estrategias de manejo de las complicaciones hepáticas en los pacientes con FA que reciben terapia androgénica.

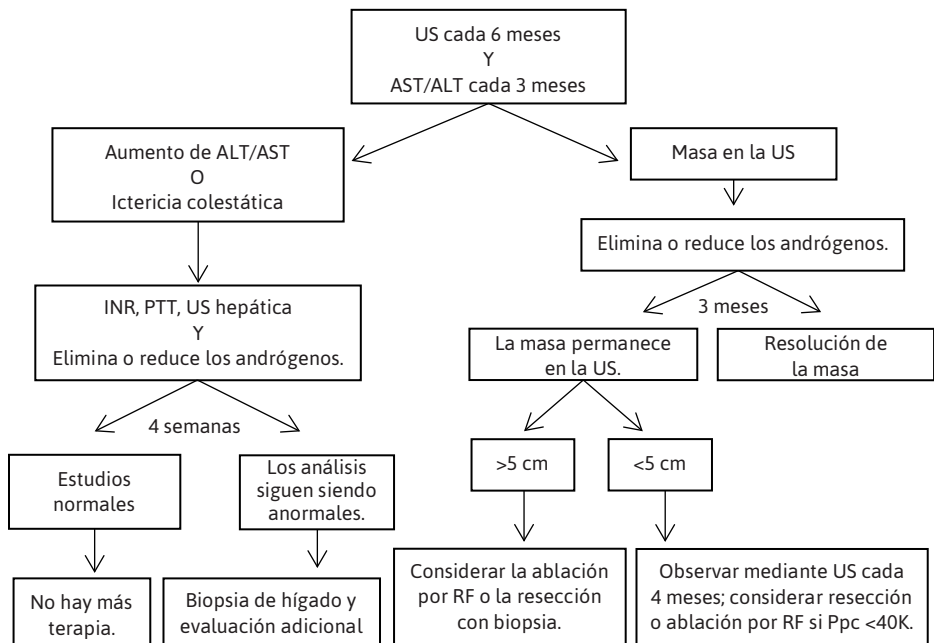


Figura 1. Manejo de las posibles complicaciones hepáticas en pacientes con FA en la terapia androgénica. Abreviaturas: AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina transaminasa; INR, relación internacional normalizada; PTT, tiempo parcial de tromboplastina; US, ecografía; RF, radiofrecuencia; Ppc, recuento de plaquetas.

Púrpura hepática

La púrpura hepática (Peliosis hepatitis, PH) se produce cuando los vasos sanguíneos del hígado, denominados sinusoides, se dilatan en exceso y forman grandes espacios llenos de sangre, como quistes, que se distribuyen por todo el hígado. Esta condición puede producirse con cualquier dosis de terapia androgénica y en cualquier momento del tratamiento. Aunque muchos casos de PH son asintomáticos, los síntomas pueden incluir un agrandamiento anormal del hígado y dolor y sensibilidad en la parte superior derecha del abdomen. Esta condición puede ser potencialmente mortal para el paciente si los sinusoides se rompen. Los pacientes con PH presentan niveles normales de enzimas hepáticas, bilirrubina y pruebas de la función hepática. La mejor forma de diagnosticar esta condición es mediante una biopsia hepática, aunque las técnicas de diagnóstico por imágenes (p. ej., la ecografía, la angiografía y la tomografía computarizada) pueden revelar lesiones de gran tamaño. La biopsia hepática puede ser imposible en los pacientes que tienen un alto riesgo de hemorragia. Las lesiones pueden remitir una vez finalizada la terapia androgénica [18, 19].

Daños inespecíficos en las células del hígado

El tratamiento con andrógenos puede provocar ictericia colestática, hipertransaminasemia o cirrosis hepática en los pacientes que siguen la terapia androgénica [18]. El cese de la terapia androgénica suele conducir a la resolución

completa de los síntomas. Sin embargo, si los niveles de enzimas hepáticas no vuelven a la normalidad luego de suspender los andrógenos, se puede indicar una biopsia hepática (consulte el Capítulo 3 para más información sobre los andrógenos).

Adenomas hepatocelulares

La terapia androgénica también puede provocar un adenoma hepatocelular. Un adenoma es un tumor benigno que no invade el tejido circundante; sin embargo, puede romperse y provocar una hemorragia potencialmente mortal. También existe un riesgo de transformación en tumor maligno, especialmente en algunos subconjuntos de adenomas [26]. El riesgo de hemorragia en los adenomas hepatocelulares aumenta en los pacientes con trombocitopenia. Los pacientes con FA pueden desarrollar adenomas hepatocelulares rápidamente, a menudo en los 3 meses siguientes al inicio de la terapia androgénica [27-29]. Los adenomas hepatocelulares se diagnostican generalmente mediante ecografía. La TC con contraste y las IRM son más sensibles que la ecografía para detectar los adenomas hepatocelulares. A pesar de la exposición a la radiación de la TC, se recomienda enfáticamente que todos los pacientes se sometan tanto a la TC como a las IRM antes del trasplante de células hematopoyéticas (HCT) si se sometieron previamente a una terapia androgénica [30]. Los adenomas hepatocelulares pueden remitir tras el cese de la terapia androgénica, pero si persisten, puede requerirse la extirpación quirúrgica o la ablación por radiofrecuencia, en particular antes del HCT.

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (hepatocellular carcinoma, HCC), o cáncer de hígado maligno, se reporta ocasionalmente en asociación con el uso de andrógenos. Según algunos estudios, los pacientes con FA pueden tener un mayor riesgo de HCC como consecuencia del uso de andrógenos. El HCC asociado a la terapia androgénica se caracteriza por la ausencia de α -fetoproteína en la sangre, lo que lo distingue de otras formas de HCC [18]. Los pacientes que desarrollan un HCC deben suspender la terapia androgénica.

Prevención y manejo de la enfermedad hepática

Las medidas generales de protección para los pacientes con FA con riesgo de enfermedad hepática incluyen la detección, la inmunización y la abstención de sustancias que puedan ser tóxicas para el hígado. La detección de la enfermedad hepática incluye la medición de los niveles de las enzimas hepatocelulares en sangre, ALT y AST, y de las enzimas biliares, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transferasa (GGT) o 5'-nucleotidasa. Para detectar lesiones de las células biliares en los niños, se prefieren las mediciones de GGT y 5'-nucleotidasa a las de fosfatasa alcalina, ya que la fosfatasa alcalina puede elevarse por lesiones o crecimiento óseo.

Los niveles elevados de bilirrubina conjugada reflejan una obstrucción del flujo biliar en el hígado o una lesión hepatocelular significativa. La función de las células hepáticas puede investigarse mediante la comprobación de la rapidez con la que se coagula la sangre y el examen ecográfico puede revelar la acumulación de grasa o tejido cicatricial, la alteración del flujo sanguíneo y la obstrucción del flujo biliar en el hígado.

Los pacientes con enzimas hepáticas elevadas deben someterse a una evaluación completa de su hígado por un hepatólogo o un hepatólogo pediátrico. En algunos casos, puede ser necesaria una biopsia hepática para evaluar la gravedad de la enfermedad hepática.

Los pacientes deben ser inmunizados contra el virus de la varicela zoster (a menos que las vacunas de virus vivos estén contraindicadas), el virus de la hepatitis A y el virus de la hepatitis B. Los niveles de anticuerpos contra estos virus deben medirse para asegurar que el paciente ha adquirido inmunidad. Los medicamentos tóxicos para el hígado, incluido el alcohol, deben evitarse siempre que sea posible. Los niveles de vitaminas liposolubles deben monitorearse anualmente en los pacientes con la mayoría de las formas de enfermedad hepática, especialmente en los casos de enfermedad colestásica.

Complicaciones hepáticas y gastrointestinales del trasplante de células hematopoyéticas

Para tratar las anomalías sanguíneas asociadas a la anemia de Fanconi (FA), muchos pacientes se someten a un trasplante de células hematopoyéticas (HCT), un procedimiento en el que las células madre anormales se sustituyen por células madre sanas. Antes del HCT, los pacientes deben someterse a una evaluación gastrointestinal, hepática y nutricional completa. Ante un dolor abdominal crónico no diagnosticado, puede requerirse una endoscopia para detectar posibles fuentes de hemorragia o infección. Los pacientes que requieren alimentación suplementaria a través de una sonda de gastrostomía deben tenerla insertada al menos tres meses antes del HCT para asegurar la cicatrización completa del lugar de inserción. Las infecciones o la irritación en el lugar de inserción deben tratarse antes del HCT. Además, se debe evaluar la diarrea para detectar organismos oportunistas, se debe alcanzar un estado nutricional óptimo y se debe evaluar la lesión o la función hepática antes del trasplante. Los pacientes que hayan recibido andrógenos con anterioridad deben evaluarse con ultrasonido, tomografía computarizada y un IRM para detectar adenomas.

Una revisión de todo el espectro de complicaciones hepáticas y gastrointestinales del HCT va más allá del alcance de este trabajo (para una revisión reciente, consulte [31]).

Históricamente, los pacientes con FA que se someten a un HCT tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad del injerto contra el huésped (GvHD) (consulte el Capítulo 3), en la que las células trasplantadas consideran el cuerpo del receptor como algo extraño y lo atacan, dañando los intestinos, la piel y el hígado [32]. Los pacientes con FA que desarrollan una GvHD crónica después de someterse a un HCT pueden sufrir diarrea con mala absorción de nutrientes de la dieta, lo que provoca dificultades para mantener el peso. En ocasiones, el tracto intestinal se estrecha y causa dolor. La insuficiencia pancreática es poco frecuente, pero debe considerarse en pacientes con mala absorción de grasas.

Los pacientes con GvHD hepática crónica suelen experimentar colestasis en el hígado, con niveles elevados de las enzimas hepáticas ALT y AST. Ambas enzimas pueden aumentar rápidamente si el paciente padece GvHD y a medida que se reducen las dosis de medicamentos supresores del sistema inmunitario. Es poco frecuente que los pacientes adquieran una hepatitis vírica crónica a causa del HCT, pero debe considerarse si las enzimas hepáticas aumentan. Si el diagnóstico de la GvHD hepática crónica es incierto, se indica la biopsia hepática. La GvHD crónica del hígado se trata con medicamentos inmunosupresores y ácido ursodesoxicólico (20 mg/kg/día). La colestasis puede conducir a una mala absorción de las vitaminas liposolubles A, D, E y K; por tanto, los niveles de estas vitaminas deben monitorearse para determinar si es necesario un suplemento vitamínico. Los niveles de las vitaminas A, D y E pueden medirse mediante análisis de sangre, y los niveles de vitamina K pueden inferirse midiendo la tendencia a la coagulación de la sangre [33].

Detección de cáncer del sistema gastrointestinal

Los cánceres del sistema gastrointestinal son complicaciones potenciales de la anemia de Fanconi (FA). Hasta la fecha, solo se ha documentado un caso de cáncer de colon en una persona con FA; sin embargo, según los reportes de los adultos con FA que asistieron a la reunión anual del Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi en 2019, a varios adultos de la comunidad de FA se los diagnosticó con cáncer de colon. Actualmente, el Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi está evaluando si se justifica la detección del cáncer de colon. Los pacientes con FA tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de esófago (consulte el Capítulo 4 y 5); las pautas de detección se analizan en el Capítulo 5. Como se menciona en la página 157, se recomienda el diagnóstico por imágenes para detectar el carcinoma hepatocelular en los pacientes que toman andrógenos.

Riesgos y beneficios de los suplementos

En este momento, ningún estudio basado en la evidencia demostró que dosis altas de vitaminas, antioxidantes u otros micronutrientes sean eficaces en el tratamiento de la FA. Sin embargo, se demostró que los productos que contienen suplementos de hierro, vitaminas A (incluido el betacaroteno), C y E, y ácidos grasos omega-3 pueden conllevar riesgos para la salud de los pacientes con FA [34]. Dosis altas de ácidos grasos omega-3, que se encuentran habitualmente en los suplementos de aceite de pescado, pueden aumentar el riesgo de hemorragia debido a la inactivación de las plaquetas. Dado que los pacientes con FA tienen niveles reducidos de plaquetas, deben evitarse los productos que perjudican la función plaquetaria. Además, las vitaminas A, C, D y la niacina pueden ser tóxicas en exceso.

La administración de suplementos de micronutrientes para prevenir el cáncer en pacientes de la población general demostró que la administración de suplementos puede reducir el riesgo de cáncer en poblaciones con deficiencia de nutrientes, pero las poblaciones con niveles saludables de nutrientes no ven ningún efecto o, en algunos casos, un riesgo mayor de cáncer [35]. Además, según estudios amplios en la población general, tanto los suplementos de vitamina A como de vitamina E se asocian a un riesgo mayor de algunos cánceres; por tanto, los pacientes con FA deben evitar los suplementos adicionales con estas vitaminas hasta que otros estudios indiquen lo contrario.

Contrarrestar el daño oxidativo mediante el uso de antioxidantes puede ser importante para los pacientes con FA [36]; sin embargo, las investigaciones no han demostrado de forma concluyente que la administración de suplementos de antioxidantes por vía oral cambie el curso de la enfermedad. Actualmente, en un ensayo clínico en curso en la Universidad de Cincinnati, se está examinando si la administración oral de quercetina, un flavonoide natural, reduce las especies reactivas del oxígeno y el daño del ADN en las células de los pacientes con FA. Los resultados provisionales del estudio prospectivo de quimioprevención del carcinoma escamocelular (SCC) de fase II muestran que la quercetina oral condujo a una mejora de los marcadores sustitutos de inestabilidad genómica/daño del ADN en las células de la mucosa bucal de los pacientes y no se han reportado acontecimientos adversos [37]. Los resultados preliminares del ensayo son alentadores; sin embargo, es demasiado pronto para confirmar si los suplementos con quercetina disminuyen el riesgo de SCC en los pacientes con FA.



Resumen

Los pacientes con anemia de Fanconi (FA) experimentan síntomas gastrointestinales como disminución del apetito, náuseas, dolor abdominal y diarrea. Estos síntomas, junto con las anomalías anatómicas del tracto gastrointestinal, pueden conducir a un aumento deficiente de peso o a la desnutrición o, en algunos casos, a que los pacientes tengan sobrepeso u obesidad. Los tratamientos habituales para la FA, incluido el trasplante de células hematopoyéticas (HCT), pueden causar complicaciones gastrointestinales graves, como enfermedad hepática, enfermedad del injerto contra el huésped (GvHD) y, potencialmente, cáncer. Las anomalías gastrointestinales suelen diagnosticarse y tratarse mediante cirugía en la infancia; sin embargo, es necesario realizar un examen físico completo para evaluar adecuadamente las causas subyacentes de los síntomas gastrointestinales. Del mismo modo, la evaluación del crecimiento deficiente debe evaluarse en el contexto de la ingesta deficiente frente a los problemas de malabsorción. Se deben monitorear a los pacientes con FA que reciben tratamiento con andrógenos para detectar enfermedades hepáticas y el desarrollo de carcinoma hepatocelular. La prevención de las enfermedades hepáticas debe incluir la detección y la abstención de sustancias que causen toxicidad hepática. Es necesario un manejo clínico completo e integral que aborde adecuadamente los problemas gastrointestinales de los pacientes con FA para promover un crecimiento y desarrollo saludables y una alta calidad de vida.

El Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi reconoce las siguientes contribuciones de autores a la quinta edición:

Sarah Jane Schwarzenberg, MD

Referencias

1. Alter, B.P., *Inherited bone marrow failure syndromes. Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed.*, D.G. Nathan, et al., Editors. 2003, Harcourt Health Sciences: Philadelphia, PA. p. 280-365.
2. Kunisaki, S.M. and J.E. Foker, *Surgical advances in the fetus and neonate: esophageal atresia.* Clin Perinatol, 2012. 39(2): p. 349-61.

3. Krishnan, U., et al., *ESPGHAN-NASPGHAN Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Esophageal Atresia-Tracheoesophageal Fistula*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016. 63(5): p. 550-70.
4. Sistonen, S.J., M.P. Pakarinen, and R.J. Rintala, *Long-term results of esophageal atresia: Helsinki experience and review of literature*. *Pediatr Surg Int*, 2011. 27(11): p. 1141-9.
5. Escobar, M.A., et al., *Duodenal atresia and stenosis: long-term follow-up over 30 years*. *J Pediatr Surg*, 2004. 39(6): p. 867-71; discussion 867-71.
6. Garza, J.M. and A. Kaul, *Anorectal malformations. Pediatric neurogastroenterology: gastrointestinal motility and functional disorders in children*. 1st eds, C. Faure, C. Di Lorenzo, and N. Thapar, Editors. 2013, Springer Science: New York, NY.
7. Itskoviz, D., et al., *Endoscopic findings and esophageal cancer incidence among Fanconi Anemia patients participating in an endoscopic surveillance program*. *Dig Liver Dis*, 2019. 51(2): p. 242-46.
8. Katz, P.O., L.B. Gerson, and M.F. Vela, *Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease*. *Am J Gastroenterol*, 2013. 108(3): p. 308-28; quiz 329.
9. Rosen, R., et al., *Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018. 66(3): p. 516-54.
10. Garipey, C.E. and H. Mousa, *Clinical management of motility disorders in children*. *Semin Pediatr Surg*, 2009. 18(4): p. 224-38.
11. Gomez, R., et al., *Effect of amoxicillin/clavulanate on gastrointestinal motility in children*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012. 54(6): p. 780-4.
12. Wajnrajch, M.P., et al., *Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry*. *Pediatrics*, 2001. 107(4): p. 744-54.
13. Mattox, T.W., *Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer*. *Nutr Clin Pract*, 2005. 20(4): p. 400-10.
14. Nasr, S.Z. and D. Drury, *Appetite stimulants use in cystic fibrosis*. *Pediatr Pulmonol*, 2008. 43(3): p. 209-19.
15. Wazny, L.D., et al., *The efficacy and safety of megestrol acetate in protein-energy wasting due to chronic kidney disease: A systematic review*. *J Ren Nutr*, 2016. 26(3): p. 168-76.
16. Cuvelier, G.D., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of megestrol acetate as an appetite stimulant in children with weight loss due to cancer and/or cancer therapy*. *Pediatr Blood Cancer*, 2014. 61(4): p. 672-9.
17. Chidakel, A.R., et al., *High prevalence of adrenal suppression during acute illness in hospitalized patients receiving megestrol acetate*. *J Endocrinol Invest*, 2006. 29(2): p. 136-40.
18. Kardinal, C.G., et al., *A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia*. *Cancer*, 1990. 65(12): p. 2657-62.
19. Rodriguez, L., J. Diaz, and S. Nurko, *Safety and efficacy of cyproheptadine for treating dyspeptic symptoms in children*. *J Pediatr*, 2013. 163(1): p. 261-7.
20. Fraguas-Sanchez, A.I. and A.I. Torres-Suarez, *Medical use of cannabinoids*. *Drugs*, 2018. 78(16): p. 1665-1703.
21. Giri, N., et al., *Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(7): p. 2624-31.

22. Anderson, K.L., *A review of the prevention and medical management of childhood obesity.* Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2018. 27(1): p. 63-76.
23. Huang, J.S., et al., *Childhood obesity for pediatric gastroenterologists.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. 56(1): p. 99-109.
24. Soe, K.L., M. Soe, and C. Gluud, *Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids.* Liver, 1992. 12(2): p. 73-9.
25. Masserot-Lureau, C., et al., *Incidence of liver abnormalities in Fanconi anemia patients.* Am J Hematol, 2012. 87(5): p. 547-9.
26. Torbenson, M., *Hepatic Adenomas: Classification, Controversies, and Consensus.* Surg Pathol Clin, 2018. 11(2): p. 351-66.
27. Touraine, R.L., et al., *Hepatic tumours during androgen therapy in Fanconi anaemia.* Eur J Pediatr, 1993. 152(8): p. 691-3.
28. Velazquez, I. and B.P. Alter, *Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions.* Am J Hematol, 2004. 77(3): p. 257-67.
29. Westaby, D., B. Portmann, and R. Williams, *Androgen related primary hepatic tumors in non-Fanconi patients.* Cancer, 1983. 51(10): p. 1947-52.
30. Kumar, A.R., et al., *Fatal hemorrhage from androgen-related hepatic adenoma after hematopoietic cell transplantation.* J Pediatr Hematol Oncol, 2004. 26(1): p. 16-8.
31. Kida, A. and G.B. McDonald, *Gastrointestinal, hepatobiliary, pancreatic, and iron-related diseases in long-term survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation.* Semin Hematol, 2012. 49(1): p. 43-58.
32. Guardiola, P., et al., *Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome.* Blood, 2004. 103(1): p. 73-7.
33. McDonald, G.B., *Review article: management of hepatic disease following haematopoietic cell transplant.* Aliment Pharmacol Ther, 2006. 24(3): p. 441-52.
34. Bjelakovic, G., et al., *Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases.* Cochrane Database Syst Rev, 2012(3): p. CD007176.
35. Mayne, S.T., L.M. Ferrucci, and B. Cartmel, *Lessons learned from randomized clinical trials of micronutrient supplementation for cancer prevention.* Annu Rev Nutr, 2012. 32: p. 369-90.
36. Pagano, G. and L.G. Korkina, *Prospects for nutritional interventions in the clinical management of Fanconi anemia.* Cancer Causes Control, 2000. 11(10): p. 881-9.
37. Mehta, P.A., et al. *Quercetin chemoprevention for squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia.* Fanconi Anemia Research Fund Annual Symposium Abstract. 2019. Chicago, IL.

Capítulo 10

Trastornos endocrinos en pacientes con anemia de Fanconi

Introducción

La anemia de Fanconi (FA) y los tratamientos utilizados contra la enfermedad pueden afectar de manera negativa el sistema endocrino. Mediante estudios, se ha demostrado que aproximadamente 8 de cada 10 pacientes con FA tienen al menos una anomalía endocrina [1-10], aunque el origen de estas anomalías no está claro. Los pacientes con FA presentan trastornos endocrinos de múltiples maneras, como baja estatura, problemas de peso, metabolismo anómalo de la glucosa y la insulina, deficiencias hormonales y baja densidad mineral ósea. Las anomalías endocrinas afectan el crecimiento, el desarrollo y otros aspectos relacionados con la enfermedad y su tratamiento. Es imprescindible que el equipo de manejo clínico incluya un endocrinólogo o endocrinólogo pediátrico, un dietista y, en el caso de las mujeres, un ginecólogo o un endocrinólogo reproductivo. El equipo de endocrinología debe trabajar en estrecha colaboración con otros especialistas en FA para proporcionar una atención integral.

Evaluación del crecimiento

El crecimiento se debe seguir de cerca en los niños con anemia de Fanconi (FA) y las causas nutricionales o médicas del crecimiento deficiente se deben identificar lo antes posible. La altura se debe medir con un estadiómetro y controlar con una tabla de crecimiento. Un endocrinólogo pediátrico debe evaluar a los niños con FA que se sitúan sistemáticamente en una posición baja en la tabla de crecimiento en comparación con la población general promedio, o cuya estatura desciende gradualmente hasta un porcentaje inferior, lo que indica una disminución de la velocidad de crecimiento anual. En la evaluación endocrina se debe incluir una valoración completa de las hormonas tiroideas y de crecimiento, así como del estado de la pubertad (Tabla 1).

Baja estatura

La baja estatura es una característica común de los pacientes con FA. Más de la mitad (60 %) de los pacientes con FA son más bajos que todos sus compañeros sanos, excepto el 2.5 %. En términos científicos, esto significa que la persona promedio con FA es dos unidades de desviación estándar (standard deviation, SD), o -2 SD, más baja que la persona promedio de la población general [7]. La altura promedio de las mujeres adultas con FA es de aproximadamente 150 cm (4 pies, 11 pulgadas), mientras que el promedio de los hombres adultos con FA es de 161 cm (5 pies, 3.5 pulgadas). En los niños considerados “bajos” según los estándares de la FA (al menos 2 SD por debajo de la población general promedio, o <-2 SD), las alturas oscilaron entre 7.8 SD y 2 SD más bajas que el promedio de sus compañeros sanos (mediana, alrededor de -3.4 SD) [4, 7, 10]. Sin embargo, hay individuos con FA que tienen una altura en el rango normal y aproximadamente 1 de cada 10 pacientes es más alto que la población general promedio [7]. La estatura es un rasgo heredado; sin embargo, basarse en la estatura de los padres para predecir la estatura adulta de los niños con FA puede no ser útil porque la estatura depende de otros factores [7].

Anomalías endocrinas y baja estatura

Los pacientes con FA que tienen deficiencias hormonales tienden a ser más bajos que los pacientes con FA que tienen niveles hormonales normales [7, 10]. Los pacientes adultos con FA pueden ser incluso más bajos si no fueron tratados por la deficiencia de la hormona del crecimiento (growth hormone, GH) o el hipotiroidismo cuando eran niños. En un estudio, se describió a un paciente con FA que tenía un defecto genético en la vía de señalización del receptor de la hormona del crecimiento que resultaba en un factor bajo de crecimiento similar a la insulina 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) y en una deficiencia primaria de IGF-1, lo que sugiere que la deficiencia primaria de IGF-1 debe descartarse si las características clínicas son orientativas [1]. Sin embargo, es importante señalar que los defectos endocrinos no son la única razón posible para la baja estatura. Incluso los pacientes con FA con niveles hormonales saludables tienden a ser más bajos que la población general promedio, y solo la mitad de ellos está dentro del rango de altura considerado normal. Algunos pacientes con FA son muy bajos a pesar de tener niveles hormonales normales. En consecuencia, la terapia de sustitución hormonal no siempre da lugar a un crecimiento normal.

Variantes de la anemia de Fanconi y la baja estatura

Ciertas mutaciones genéticas son fuertes indicadores de la baja estatura en pacientes con FA, independientemente de los niveles hormonales. Por ejemplo, un subgrupo de pacientes con la variante IVS4 A a T del gen *FANCC* tiene una altura promedio de 4.3 SD menos que la población general promedio; estos pacientes son significativamente más bajos que los pacientes con FA que tienen otras variantes [10]. En cambio, los pacientes con variantes en el gen *FANCA* tienen una estatura similar a la de los pacientes con otras variantes de la FA [7].

El tamaño al nacer y la baja estatura

El peso promedio al nacer de los bebés con FA se encuentra en el extremo inferior del rango normal, por lo general alrededor de 1.8 SD menos que la población general promedio. Aproximadamente la mitad de los niños con FA se consideran pequeños para la edad gestacional (small for gestational age, SGA) al nacer, con una longitud o un peso de alrededor 2 SD por debajo del promedio [7]. En la población general, alrededor del 90 % de los niños considerados SGA al nacer alcanzan el rango normal de altura. En cambio, solo un 25 % de los niños con FA que se consideran SGA al nacer alcanzan el rango normal [7]. En una serie, la mediana de la estatura de los niños considerados SGA al nacer fue de -2.6 SD, mientras que la mediana de la estatura de los niños considerados adecuados para la edad gestacional al nacer fue de -2 SD [7].

La mala nutrición y la baja estatura

El bajo peso está relacionado con la baja estatura en pacientes con FA [7]. Una nutrición deficiente puede predisponer a los niños a un retraso en el crecimiento o a un crecimiento deficiente; por tanto, pueden indicarse cambios en la dieta para mantener un crecimiento óptimo (consulte el Capítulo 9).

El trasplante de células hematopoyéticas y la baja estatura

Sigue sin estar claro si el trasplante de células hematopoyéticas (HCT) afecta directamente el crecimiento. Sin embargo, los medicamentos utilizados para tratar a los pacientes con FA, como los andrógenos y los corticosteroides, pueden afectar el crecimiento y la maduración ósea, y perjudicar la estatura adulta. La radiación o algunos medicamentos que se utilizan durante el HCT pueden afectar la función tiroidea o gonadal, lo que a su vez puede repercutir de manera negativa en el crecimiento y la estatura adulta. Además, la radiación corporal total, abdominal o torácica utilizada en la preparación del HCT puede afectar directamente el crecimiento de la médula espinal.

Pruebas específicas para la baja estatura

La determinación de la edad ósea (bone age, BA) del paciente forma parte de una evaluación endocrina estándar para la baja estatura e implica una radiografía de la mano y la muñeca izquierdas. Puede ser necesario volver a evaluar la edad ósea cada 1 o 2 años en los niños con FA que tienen baja estatura. Los resultados de las evaluaciones de la BA se utilizan a veces en los algoritmos de predicción de la estatura, en los que, si la BA parece más joven que la edad real del paciente, el algoritmo de predicción de la estatura puede sugerir que, con el tiempo, se alcanzará la estatura adulta normal. Esta predicción

supone que el niño seguirá experimentando un crecimiento saludable, una nutrición óptima, una secreción hormonal normal y un momento normal de la pubertad. Sin embargo, estas suposiciones no son necesariamente correctas en los pacientes con FA. La terapia androgénica puede acelerar la BA, mientras que el hipotiroidismo, la deficiencia de la GH, el hipogonadismo y la terapia con corticosteroides pueden retrasar la BA. Por tanto, las estimaciones de la estatura adulta según la BA pueden llevar a predicciones de estatura demasiado optimistas en pacientes con FA. Las predicciones de altura de los adultos deben volver a evaluarse después de una disminución de la velocidad de crecimiento o tras el inicio de la terapia androgénica y después de un HCT [11].

Además del seguimiento de la edad ósea del paciente, la secreción de la GH puede evaluarse indirectamente mediante la medición de los niveles de IGF-1 y de la proteína de unión a IGF 3 (IGF-binding protein 3, IGFBP-3). Los niveles de estas proteínas pueden utilizarse para examinar a los pacientes con baja estatura o crecimiento deficiente. Se puede realizar una evaluación exhaustiva de la deficiencia de la GH mediante pruebas de estimulación e imágenes de resonancia magnética (IRM) de la glándula pituitaria, junto con una consulta con un endocrinólogo pediátrico.

Anomalías de peso en pacientes con anemia de Fanconi

Aproximadamente la mitad de los niños con anemia de Fanconi (FA) nacen pequeños para la edad gestacional (SGA) [7]. En una serie, los bebés con FA considerados SGA no solo eran más bajos, sino también más delgados que los bebés considerados dentro de los parámetros normales al nacer. En concreto, el índice de masa corporal (IMC) promedio fue de -1.3 SD en los bebés considerados SGA, en comparación con -0.5 SD en los bebés considerados dentro del rango promedio [7].

Los IMC de los niños y adultos con FA son, en general, similares a los de la población sin FA, con un IMC promedio de -0.2 SD en los niños y de -0.95 SD en los adultos. En un estudio, se sugirió un IMC promedio inferior de -1.3 ± 0.2 SD en niños y en algunos adultos con FA [10]. En otros estudios, se reportó que alrededor del 25 % al 33 % de todos los pacientes con FA son delgados o tienen un peso inferior al normal, mientras que unos pocos tienen sobrepeso [4, 7]. La frecuencia de sobrepeso en los niños con FA es similar a la de la población general, con un rango del 11 % al 27 % según el grupo de pacientes estudiado [4, 7].

En algunos casos, el bajo peso puede deberse a los problemas nutricionales y gastroenterológicos comunes en los pacientes con FA. Algunos niños pueden tener menos apetito del esperado; otros tienen problemas para absorber los nutrientes de los alimentos (consulte el Capítulo 9). Además, las enfermedades que afectan a los pacientes con FA pueden aumentar las necesidades calóricas. La intolerancia a la glucosa y la deficiencia de insulina también pueden contribuir a un aumento deficiente de peso. El aumento excesivo de peso, por otra parte, puede reflejar factores del estilo de vida y una predisposición genética a la obesidad.

Evaluación del peso corporal

El peso corporal de los pacientes con FA debe evaluarse al menos una vez al año y con mayor frecuencia si hay preocupación por el retraso del crecimiento o el aumento excesivo de peso en relación con las normas estándar. Si existen preocupaciones relacionadas con el peso corporal, un dietista registrado debe evaluar la ingesta nutricional del paciente. Asimismo, el médico de cabecera debe evaluar exhaustivamente al paciente en cuanto a las condiciones médicas subyacentes, los medicamentos concurrentes, las condiciones específicas relacionadas con las hormonas y las comorbilidades relacionadas.

Intervención dietética para las anomalías de peso

Debe fomentarse una dieta saludable, que incluya una cantidad suficiente de calcio y vitamina D a través de alimentos o suplementos. Puede ser necesario el aporte de un dietista registrado. Deben abordarse las causas subyacentes del bajo peso o del sobrepeso, incluido el tratamiento de los trastornos endocrinos o gastrointestinales (consulte el Capítulo 9). Las comorbilidades relacionadas debidas a la obesidad se deben prevenir y tratar, como se comenta más adelante en este capítulo en las secciones sobre el metabolismo anormal de la glucosa, las anomalías lipídicas y el síndrome metabólico.

Metabolismo anormal de la glucosa o la insulina

La diabetes mellitus es más frecuente en los pacientes con FA que en la población general [12]; además, los pacientes con FA tienen una incidencia relativamente alta de niveles elevados de azúcar en la sangre sin cumplir los criterios de la diabetes, también conocida como tolerancia a la glucosa alterada. Se ha demostrado mediante estudios que la diabetes se detectó en el 5 % al 10 % de los pacientes con FA, mientras que un 24-68 % adicional de estos pacientes tenía tolerancia a la glucosa alterada [2, 4, 6, 7, 10]. Entre el 34 % y el 72 % de los pacientes con FA tenían niveles elevados de insulina entre 1 y 2 horas después de comer. Curiosamente, en otros estudios, los niveles de insulina en pacientes con FA eran bajos entre 10 y 45 minutos después de una prueba de glucosa bucal, lo que sugiere una secreción de insulina inicial lenta, pero se elevaron entre 60 y 120 minutos después de la prueba [2, 6]. Aunque los niveles elevados sugieren que la resistencia a la insulina puede contribuir a la diabetes en los pacientes con FA y se han demostrado marcadores de resistencia a la insulina en algunas cohortes [4, 10], con estos hallazgos también se apoya la posibilidad de que las células β productoras de insulina no funcionen del modo adecuado en los pacientes con FA, lo que podría perjudicar la secreción de insulina de primera fase [2, 6]; por tanto, la diabetes observada en la FA no es típica de la diabetes tipo 1 ni de la tipo 2.

Se desconoce la causa del deterioro de la secreción de insulina de primera fase en los pacientes con FA, pero podría deberse a los posibles daños causados por el aumento de las especies reactivas del oxígeno (reactive oxygen species, ROS) en las células β que

secretan la insulina o, alternativamente, a la sobrecarga de hierro en los pacientes muy transfundidos. La resistencia a la insulina también parece estar relacionada con los niveles de ferritina y el estrés oxidativo por sobrecarga de hierro en los pacientes con FA [13].

Se sabe que varios medicamentos utilizados en el tratamiento de la FA, en particular los andrógenos y los corticosteroides, alteran el metabolismo de la glucosa. El tratamiento con andrógenos puede elevar de manera significativa los niveles de azúcar e insulina en sangre [10]. La terapia crónica con esteroides también predispone a los pacientes a la resistencia a la insulina y a la hiperglucemia [14-16]. Las pautas relativas al uso de glucocorticoides en pacientes con FA deben ser las mismas que en cualquier otro sujeto: Utilice la menor dosis posible de medicamento.

Detección de anomalías en el metabolismo de la glucosa y la insulina

Todos los pacientes deben someterse a pruebas de detección de anomalías relacionadas con la homeostasis de la glucosa y la insulina en el momento del diagnóstico de la FA y, si es posible, cada año a partir de entonces (Tabla 1). Los pacientes pueden someterse a una prueba de tolerancia a la glucosa midiendo las concentraciones de azúcar e insulina en la sangre tras un ayuno de 8 horas, y midiendo las concentraciones de azúcar e insulina posprandiales dos horas después de una comida. El peligro de medir solo los valores de glucosa en suero, o de basarse solo en los valores en ayunas, es que se puede pasar por alto a algunos pacientes, sobre todo a aquellos con tolerancia a la glucosa alterada cuyos niveles de glucemia e insulina son normales después del ayuno, pero elevados dos horas después de una comida. Los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y fructosamina pueden ser normales de forma engañosa, presumiblemente debido a una alteración de la glicosilación o a niveles elevados de hemoglobina fetal en pacientes con insuficiencia de la médula ósea [7]. Por tanto, con los valores de HbA1c se puede proporcionar una información más útil después del HCT que antes del HCT.

En los pacientes con FA en los que se sospecha que hay anomalías endocrinas y que poseen factores de riesgo como sobrepeso/obesidad o hiperlipidemia, es necesario realizar una evaluación más detallada en consulta con un endocrinólogo. En esta evaluación se debe incluir una prueba de tolerancia a la glucosa oral de dos horas (oral glucose tolerance test, OGTT), 1.75 g de glucosa/kg de peso corporal, dosis máxima de 75 g de glucosa). En algunos centros clínicos se obtienen muestras séricas para medir los niveles de azúcar e insulina en la sangre cada 30 minutos durante una OGTT de dos horas. Se debe realizar un seguimiento de los pacientes con OGTT anormales al menos una vez al año con la repetición de la prueba. La prevalencia de la diabetes mellitus en pacientes con FA aumenta con la edad y la progresión de la enfermedad, y la mayoría de los pacientes con FA pueden estar en riesgo.

Tabla 1. Recomendaciones de detección endocrina para pacientes con anemia de Fanconi.

	Pruebas de detección anuales para todos los pacientes	Pruebas detalladas para pacientes seleccionados
Crecimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Graficar la estatura y el peso del paciente en un cuadro de crecimiento. 	<p>Si el paciente muestra signos de crecimiento deficiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niveles de pruebas de IGF-1, IGFBP-3 • Obtener una radiografía de la BA. • Niveles de pruebas de FT4/TSH <p>Si se sospecha que el paciente tiene GHD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizar pruebas de estimulación de la GH. • Obtener una IRM de la glándula pituitaria si hay evidencia de deficiencia hormonal pituitaria.
Actividad tiroidea	<ul style="list-style-type: none"> • Graficar la estatura y el peso del paciente en un cuadro de crecimiento. • Realizar pruebas de TSH y FT4 a primera hora de la mañana. 	<p>Si se sospecha que el paciente tiene hipotiroidismo central:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar la relación entre la TSH de la mañana y la de la tarde [17]. • Evaluar si hay otra deficiencia de la hormona pituitaria.
Niveles de cortisol		<p>Realizar la prueba de estimulación de la ACTH a dosis bajas si hay evidencia de lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cualquier otra deficiencia de la hormona pituitaria • Una anomalía pituitaria en la IRM
Glucosa, insulina y metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar la realización de pruebas de glucosa e insulina en ayunas; pruebas de glucosa e insulina posprandiales de 2 horas. • Medir la HbA1c (después del HCT). • Considerar el perfil lipídico en ayunas en pacientes mayores de 10 años. 	<p>Si el paciente tiene sobrepeso/obesidad/hiperlipidemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizar una prueba OGTT de 2 horas. <p>Si el paciente ha tenido previamente una OGTT anormal, pero no tiene diabetes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Repetir la OGTT una vez al año.
Pubertad y función gonadal	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar la estadificación puberal del vello púbico y de las mamas (niñas) o de los testículos (niños) durante la exploración física. • Evaluar el historial menstrual y la evidencia clínica de hipogonadismo en pacientes pospúberes. 	<p>Si el paciente tiene una pubertad temprana/retrasada o se sospecha de hipogonadismo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obtener una radiografía de la BA. • Analizar los niveles de LH, FSH, estradiol o testosterona. • La AMH sérica puede ser útil como marcador temprano de la insuficiencia ovárica en las pacientes mujeres [18, 19].
Densidad mineral ósea	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la ingesta de calcio y vitamina D en la dieta del paciente. • Medir el nivel de 25OH-vitamina D. 	<p>Considerar la posibilidad de realizar una DXA para evaluar la BMD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cada 5 años a partir de los 14 años • Antes del HCT y 1 año después del HCT • Repetir en 1 año si el paciente tiene una BMD baja. • Repetir cada 2 años si el paciente tiene hipogonadismo o insuficiencia ovárica prematura, o después de un HCT.

Abreviaturas: hormona adrenocorticotrópica, ACTH; hormona antimülleriana, AMH; densidad mineral ósea, BMD; absorciometría dual de rayos X, DXA; tiroxina libre, FT4; hormona foliculoestimulante, FSH; hemoglobina glicosilada, HbA1c; hormona del crecimiento, GH; trasplante de células hematopoyéticas, HCT; factor de crecimiento similar a la insulina, IGF-I; proteína de unión al IGF 3, IGFBP-3; hormona luteinizante, LH; resonancia magnética, IRM; prueba de tolerancia a la glucosa oral, OGTT; unidades de desviación estándar (puntuación Z) de la media, SD; tirotropina, TSH; nivel de 25-hidroxivitamina D, 25OH-vitamina D.

Dislipidemia y obesidad

En un estudio de 29 pacientes con FA, más de la mitad (55 %) tenía niveles poco saludables de colesterol y triglicéridos, una condición conocida como dislipidemia. De estos pacientes, el 21 % tenía niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (low-density lipoprotein, LDL), el 31 % tenía niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (high-density lipoprotein, HDL) y el 10 % tenía triglicéridos elevados [4]. En otro estudio, se encontró que el 17 % de los pacientes pediátricos y adultos con FA tenían colesterol alto [7]. Se observó un perfil lipídico anormal en el 40 % de los pacientes con hiperglucemia o resistencia a la insulina. De los pacientes con FA y diabetes, el 75 % tenía sobrepeso u obesidad. Los adultos con FA y diabetes tendían a tener sobrepeso u obesidad, en comparación con los que no presentaban estas anomalías metabólicas. Aproximadamente 1 de cada 5 (21 %) adultos con FA fueron diagnosticados con síndrome metabólico, una condición en la que los pacientes tienen sobrepeso u obesidad, dislipidemia y desarrollan resistencia a los efectos de la insulina. La mitad de los 24 niños examinados presentaron al menos una anomalía metabólica, incluidos 4 niños con resistencia a la insulina, 1 con diabetes y 7 con dislipidemia [4]. Los pacientes con FA corren el riesgo de padecer el síndrome metabólico, para lo que se recomienda una dieta saludable, un esquema de ejercicio regular y una revisión cuidadosa de la presión arterial y las anomalías lipídicas.

Densidad mineral ósea

La densidad mineral ósea (BMD) en la FA se ha reportado en unos pocos estudios con conclusiones diferentes. En 34 niños y 3 adultos con FA (incluido aproximadamente el mismo número de pacientes con HCT previo y sin HCT), las puntuaciones Z de la BMD de la columna lumbar ajustadas por la altura y la edad estaban en el rango normal [8]. Sin embargo, 3 de 9 niños y adolescentes <20 años con FA (33 %) para quienes se realizó un seguimiento en los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH) tenían puntuaciones Z de la BMD ajustadas a la altura (dos habían sido sometidos al HCT) [20]. Estos niños eran mayores (entre 13 y 18 años) y tenían una puntuación Z de la BMD ajustada a la altura normal en la columna lumbar, pero valores bajos en el cuello del fémur; un niño tenía fracturas por compresión vertebral. Se recomienda que la BMD de los niños con FA se ajuste según la altura y que se calculen las puntuaciones Z. Se puede utilizar una calculadora en línea para calcular la puntuación Z ajustada a la altura en niños con FA [21].

La densidad mineral ósea puede disminuir tras el HCT en muchos pacientes, incluidos los que padecen FA, pero las razones subyacentes siguen sin estar claras [22, 23]. En un estudio de 49 niños, incluidos 12 con FA, la BMD disminuyó durante el primer año después del HCT y la pérdida ósea más significativa se produjo a los seis meses [24]. Los efectos del HCT sobre la BMD en los niños con FA fueron similares a los de los niños sin FA. La puntuación Z promedio de la BMD del área lumbar disminuyó en 0.5 unidades SD durante los primeros seis meses después del HCT y el número de pacientes con una puntuación Z inferior a -1 aumentó del 34 % al inicio al 52 % un año después del HCT [1]. La reducción de la BMD lumbar a los seis meses se correlacionó con la dosis acumulada de glucocorticoides [23]. Aunque la BMD se mantuvo dentro de los límites normales, la puntuación Z promedio de la BMD lumbar ajustada a la altura fue inferior en los pacientes que se habían sometido a un HCT previo (-0.9) comparados con los que no se habían sometido a un HCT previo (-0.3) [8]. Se necesitan estudios prospectivos a largo plazo para examinar los mecanismos subyacentes a la disminución de la BMD tras el HCT en niños con FA.

En los adultos, el HCT se asocia a una disminución de la formación ósea y a un aumento de la reabsorción y pueden aplicarse mecanismos similares en los niños [25]. Los medicamentos utilizados durante el HCT, como la terapia con glucocorticoides, también pueden contribuir a una BMD baja. En los estudios prospectivos a largo plazo se debe explorar si la BMD disminuye aún más o se recupera con el tiempo después del HCT. El hipogonadismo y la deficiencia de la hormona del crecimiento (growth hormone deficiency, GHD) también pueden predisponer a los pacientes con FA a una BMD baja.

Prueba de detección de la salud ósea

La densitometría ósea (dual energy absorptiometry, DXA) debe utilizarse para evaluar la BMD en pacientes con FA antes del HCT y cada dos años después del HCT [26]. La primera evaluación de DXA puede realizarse alrededor de los 14 años si el paciente no se ha sometido a un HCT, y las exploraciones de seguimiento dependerán de los factores de riesgo del paciente. Se debe evaluar a los pacientes con FA que presentan hipogonadismo y deficiencia de la hormona del crecimiento para detectar una BMD baja y recibir el tratamiento necesario. Deben medirse los niveles séricos de calcio, magnesio y 25-OH vitamina D en los receptores de HCT y en los pacientes con baja BMD [27]. Los pacientes expuestos a dosis prolongadas o elevadas de corticosteroides, o que tengan antecedentes de fracturas, inmovilidad, hipogonadismo o deficiencias hormonales deben derivarse a un endocrinólogo.

Terapias para la salud ósea

Entre otras recomendaciones dietéticas, es importante mantener una ingesta dietética adecuada de calcio y vitamina D para proporcionar la oportunidad de un crecimiento y una mineralización ósea normales. Los suplementos deben cumplir los requisitos dietéticos estándar recomendados. Se puede indicar una intervención más agresiva con sustitución de calcio y vitamina D si la BMD del paciente es baja después de ajustar la altura. Los niveles de vitamina D deben ser específicos para alcanzar concentraciones suficientes (>30 ng/ml) [28]. El tratamiento de la deficiencia hormonal (específicamente el tratamiento del retraso de la pubertad, el hipogonadismo y la GHD) es beneficioso para la mineralización ósea.

Los bifosfonatos son eficaces para prevenir la pérdida de masa ósea después de un HCT en adultos y también pueden ser eficaces para mejorar la BMD de los niños que reciben un HCT, pero se necesitan más estudios antes de poder hacer una recomendación rutinaria sobre su uso para el tratamiento de la BMD baja [29]. Los endocrinólogos o nefrólogos experimentados pueden considerar el tratamiento con bifosfonatos en niños con FA que, después de que se hayan abordado las deficiencias de vitamina D, sufran dos o más fracturas de bajo impacto y tengan puntuaciones Z de BMD ajustadas a la altura inferiores a -2 SD. Los bifosfonatos orales deben utilizarse con precaución, ya que pueden empeorar el reflujo esofágico y presentan otros problemas potenciales para la salud. Un especialista debe evaluar la relación riesgo/beneficio de este tratamiento antes del tratamiento.

Hipotiroidismo

Muchos niños con FA (entre el 30 % y el 60 %, en función de los valores límite de la tirotropina o de la hormona estimulante de la tiroides [thyroid stimulating hormone, TSH]) tienen niveles ligeramente anormales de hormonas tiroideas en suero, incluidos niveles bajos de tiroxina (T4) o T4 libre (FT4), o en el límite superior del rango normal de TSH [3, 4, 7, 10]. Esta combinación de los resultados de las pruebas es coherente con el hipotiroidismo leve. El hipotiroidismo leve puede producirse porque la glándula tiroidea es anormal y no puede producir suficiente hormona T4 (conocido como hipotiroidismo primario) o porque la glándula tiroidea es normal, pero la glándula pituitaria no produce suficiente TSH para estimular la tiroides (conocido como hipotiroidismo central). Se observó hipotiroidismo central en 20-25 % de los pacientes con FA a los que se les realizó una prueba de TSH a primera hora de la mañana o un aumento de TSH debido a una FT4 baja o normal [4, 7, 17].

El mecanismo que causa el hipotiroidismo en los pacientes con FA sigue sin estar claro, pero no hay indicios de que el hipotiroidismo primario se derive de un proceso autoinmune, en el que el cuerpo realiza un ataque inmunológico contra sí mismo. Por tanto, la tiroides parece fallar por otras razones aún por determinar en los pacientes con FA. Hipotéticamente, algunas células tiroideas pueden morir debido a daños en el ADN no reparados derivados de una lesión oxidativa. En un estudio se describió la reducción de la fijación de la hormona tiroidea en personas con FA [10]. Aunque la reducción de la fijación de la hormona tiroidea no suele ser de importancia clínica, puede causar que los niveles totales de T4 parezcan bajos y sugerir falsamente un hipotiroidismo sin causar una TSH elevada. La T4 ligada a la globulina fijadora de la hormona tiroidea (thyroid hormone binding globulin, TBG) (pero no otras formas ligadas) fue más baja en los pacientes con FA que recibían terapia androgénica [10], lo que sugiere la necesidad de utilizar FT4 y TSH.

Evaluación de la tiroides

La función tiroidea debe evaluarse mediante la obtención de una muestra de sangre a primera hora de la mañana (p. ej., a las 8:00 a. m.) y la medición de los niveles de FT4 y TSH. Todos los pacientes con FA deben someterse a una prueba de detección de hipotiroidismo una vez al año; o con mayor frecuencia si hay indicación clínica. Un ejemplo sería si el paciente muestra signos de crecimiento deficiente (Tabla 1). El hipotiroidismo central

se sugiere por niveles bajos de FT4 y por una relación de TSH inferior a 1.3 a las 8:00 a. m. en comparación con la TSH de la tarde [17]. Los pacientes a los que se les diagnostica hipotiroidismo central deben someterse a una evaluación para detectar otras deficiencias de la hormona pituitaria; concretamente, el médico debe descartar una insuficiencia adrenal central y considerar la posibilidad de solicitar una IRM pituitaria.

Tratamiento del hipotiroidismo

El hipotiroidismo debe tratarse con prontitud, en especial en los niños menores de 3 años. El tratamiento sustitutivo de la hormona tiroidea debe iniciarse igual que en los pacientes sin FA en función de los niveles bajos de la hormona tiroidea; concretamente, un nivel de FT4 por debajo del rango de referencia del laboratorio o un nivel de TSH por encima del rango de referencia. En la terapia

de la hormona tiroidea se deben tratar de reducir los niveles de TSH al rango de 0.5 mU/L a 2 mU/L en pacientes con hipotiroidismo primario. En el caso del hipotiroidismo central, la terapia debe tener como objetivo elevar los niveles de FT4 hasta justo por encima de la mitad del rango normal.

Actualmente, existe una controversia sobre el uso de niveles de TSH superiores a 3 mU/L como umbral para el tratamiento del hipotiroidismo leve [17]. Algunos endocrinólogos pueden utilizar un nivel de TSH de 3 mU/L, o incluso de 4.5 mU/L a 5 mU/L, como límite superior de un nivel normal de TSH en personas sanas. Sin embargo, el tratamiento, en especial en adultos, a menudo no se considera necesario a menos que los niveles de TSH sean constantemente de 10 mU/L o más, o a menos que los niveles de FT4 sean bajos [30-32]. Entre los endocrinólogos pediátricos, algunos utilizan el enfoque anterior, mientras que otros prefieren tratar los niveles de TSH ligeramente elevados con la esperanza de mejorar el crecimiento de sus pacientes [17].

En un estudio, ocho niños con FA recibieron tratamiento durante siete meses con hormona tiroidea y durante siete meses con placebo; las fases de tratamiento y placebo ocurrieron en orden aleatorio. Los niños crecieron mucho mejor con la hormona tiroidea que con el placebo, y los padres reportaron que sus hijos tenían mejores niveles de energía durante la fase de la hormona tiroidea [3]. En este estudio se sugiere que los niños con FA que tienen baja estatura y resultados límite en las pruebas de la función tiroidea pueden beneficiarse del uso de la terapia de hormonas tiroideas; sin embargo, hay que tener en cuenta que solo se estudió un pequeño número de pacientes.

Deficiencia de la hormona del crecimiento

La deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD) se ha reportado en informes de casos de algunos pacientes con anemia de Fanconi (FA) [33-37]. En un estudio, más de la mitad (54 %) de los pacientes menores de 20 años no produjo la hormona del crecimiento (GH) en respuesta a la clonidina, un medicamento conocido por estimular la GH. Del mismo

modo, la mayoría de los pacientes (72 %) no consiguieron aumentar los niveles de la GH en respuesta a otro estimulador de la GH, la arginina. Con un criterio más estricto para diagnosticar la GHD (concretamente, niveles máximos de la GH ≤ 5 mcg/l), pero sin cebar a los pacientes de antemano, el 12 % de los 32 niños examinados tenía GHD y casi la mitad tenía una glándula pituitaria pequeña en la IRM [7]. En estudios de otros centros, casi la mitad de los pacientes evaluados por GHD tenían niveles bajos de la GH [10]. Uno de cada cinco pacientes con sospecha de GHD tenía un defecto de la línea media en la IRM del cerebro [4]. La deficiencia de la hormona del crecimiento era más común en los pacientes que se habían sometido a un HCT (25 %) que en los pacientes que no se habían sometido a un HCT (8 %) [7]. Los procesos que subyacen a la secreción de la GH pueden ser anormales en los niños con FA durante los estudios de secreción espontánea de la GH durante la noche [10], aunque estos resultados son a veces difíciles de interpretar debido al solapamiento importante con los valores observados en niños sin GHD [7]. En conjunto, con los resultados de estas pruebas se sugiere que, aunque pocos niños con FA tienen GHD, otros pueden tener un hipotálamo hipoactivo, lo que lleva a una deficiencia “parcial” de la GH o, alternativamente, a una deficiencia neurosecretora de la GH. En estas personas, los valores de la GH y del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) pueden no estar tan afectados a nivel grave como la altura del paciente.

Evaluación de la deficiencia de la hormona del crecimiento

La detección de la GHD en un niño con crecimiento deficiente puede realizarse mediante la extracción de una muestra de sangre y la medición de los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 (Tabla 2). Si los valores de IGF-1 e IGFBP-3 están por debajo de -2 SD para la edad del paciente, la evaluación debe incluir pruebas estándar de estimulación de la GH. Una advertencia es que se sabe que el IGF-1 es un mal marcador de la GHD en personas delgadas o en aquellas que han recibido radiación corporal o craneal total. Se debe considerar el cebado con esteroides sexuales antes de las pruebas de estimulación de la GH en niñas prepúberes de 10 años o más y en niños prepúberes de 11 años o más o que estén en el segundo estadio de la pubertad [38, 39]. La evaluación de la secreción de la GH en un niño de crecimiento lento debe realizarse mediante dos pruebas estándar de estimulación de la GH, incluida la clonidina (150 mcg/m², dosis máxima de 300 mcg), la arginina (0.5 g/kg, dosis máxima de 20 g) o el glucagón (0.3 mg/kg, dosis máxima de 1 mg) [39-41]. Los niveles máximos de la GH se consideran normales si se elevan a 10 ng/ml o más [42]. Se debe evaluar a los pacientes diagnosticados con GHD para detectar hipotiroidismo central, insuficiencia adrenal central y también deben someterse a una IRM de la glándula pituitaria.

Tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento

Los pacientes con FA que tienen GHD pueden recibir terapia para la GH humana recombinante. Un niño de baja estatura con FA es un candidato para el tratamiento con la GH si la GHD se ha documentado de modo convincente por la baja estatura del niño, una tasa de crecimiento más lenta de lo normal y un pico bajo de la GH en una prueba de estimulación. Los médicos deben aconsejar a los pacientes con FA y a sus familias sobre los riesgos y beneficios de la terapia. Hasta la fecha, no existe un consenso claro sobre la

seguridad de la terapia con GH en pacientes con FA. Aunque tener FA no es una contraindicación absoluta para el tratamiento con la GH, existe cierta controversia en torno al uso de la GH en pacientes sin GHD. Debe reconocerse que, en algunos casos, el tratamiento con la GH puede instituirse en ausencia de la GHD si el equipo de atención al paciente lo considera apropiado, ya sea antes o después del HCT. En ausencia de datos de seguridad, la terapia con GH en pacientes con FA debe ser titulada para lograr concentraciones de IGF-1 en el rango medio a normal para la edad del paciente (es decir, entre 0 y 1 SD). La terapia debe interrumpirse de inmediato si en el examen hematológico de rutina se observa una proliferación clonal de células madre hematopoyéticas. La terapia con la hormona del crecimiento debe suspenderse temporalmente inmediatamente antes y durante al menos seis meses después del HCT y durante la enfermedad crítica [43].

En un estudio se detectaron efectos positivos del tratamiento con la GH en el 75 % de los niños con FA tratados con HCT, con un aumento de al menos 0.5 SD en la altura [44]. En los estudios de pacientes sin FA, la respuesta al tratamiento con la GH después del HCT ha variado [45-48]. El uso continuado de glucocorticoides después del HCT puede limitar la respuesta de crecimiento del paciente. En un estudio en el que se incluyó a receptores del HCT, el tratamiento con la GH se asoció a una mejora significativa de la estatura adulta (en promedio, los pacientes tratados con la GH crecieron entre 4 cm y 5 cm más que los niños no tratados) [49] y no aumentó los riesgos de leucemia recurrente, tumores malignos secundarios ni diabetes en los pacientes que recibieron HCT tratados con la GH en comparación con los que no fueron tratados. También se ha reportado un efecto beneficioso del tratamiento con la GH en la tasa de crecimiento después del HCT [50, 51].

Los pacientes con FA tienen intrínsecamente un mayor riesgo de cáncer, en particular de leucemia aguda antes del HCT, así como de tumores malignos de cabeza y cuello y cánceres ginecológicos [52-54]. En este momento, no hay pruebas de que este riesgo aumente en los pacientes con FA tratados con la GH. En los registros de pacientes se han proporcionado datos útiles sobre la seguridad y la eficacia del uso de la GH en la población general y en los supervivientes de cáncer, pero se ha incluido a pocos pacientes con FA [55-61]. En un estudio amplio de 13,539 supervivientes de cáncer, incluidos 361 pacientes tratados con la GH, no se encontró un mayor riesgo de recurrencia del cáncer en los supervivientes tratados con la GH [62]. Sin embargo, el riesgo de un segundo tumor maligno, sobre todo de tumores sólidos, aumentó ligeramente en los supervivientes tratados con la GH.

A pesar de estos posibles riesgos, se debe tener en cuenta que la baja estatura grave puede tener un efecto negativo en la calidad de vida del paciente y en su funcionamiento diario. Los pacientes y sus familias deben recibir asesoramiento en relación con las estaturas adultas previstas, los efectos de las modalidades de tratamiento disponibles en la tasa de crecimiento y los posibles riesgos y beneficios del tratamiento con la GH, con la advertencia de que no existe información clínica sobre la seguridad a largo plazo del tratamiento con la GH en pacientes con FA.

Suficiencia de cortisol

La mayoría de los pacientes con FA tiene niveles circadianos normales de cortisol y experimentan respuestas normales al tratamiento con la hormona adrenocorticotrófica (adrenocorticotrophic hormone, ACTH). Las pruebas de estimulación con ACTH han sido normales incluso en pacientes con síndrome de interrupción del tallo pituitario (pituitary stalk interruption syndrome, PSIS) y deficiencias múltiples de la hormona pituitaria reportados [4]. Sin embargo, debe evaluarse la suficiencia de cortisol en los niños pequeños con FA que tienen un crecimiento deficiente y que requieren una cirugía mayor debido a una posible disfunción hipotalámica central, incluso en ausencia de un defecto detectable del sistema nervioso central [9, 33]. Por último, se recomienda realizar una prueba de estimulación con ACTH para descartar una insuficiencia adrenal central si el paciente presenta otras deficiencias de la hormona pituitaria.

Deficiencias múltiples de la hormona pituitaria

En estudios anteriores, mediante las IRM del cerebro y la glándula pituitaria, se ha sugerido que la glándula pituitaria es más pequeña y tiene un tallo más delgado en los pacientes con FA que en los niños de la misma edad sin FA [9, 63]. En los estudios también se han mostrado anomalías de la línea media y de otros sistemas nerviosos centrales en la IRM cerebral [64]. Tres pacientes con FA en los Institutos Nacionales de Salud (NIH) tenían síndrome de interrupción del tallo pituitario (PSIS) con o sin displasia septo-óptica. Este síndrome se ha descrito anteriormente en otros ocho pacientes con FA [34, 65-67] y se asoció con una GHD permanente y un crecimiento deficiente grave. En concreto, la SD de la altura promedio de todos los niños con PSIS en el diagnóstico fue de -4.6 , con un rango de -3.7 a -5.7 . Estos pacientes también corrían el riesgo de sufrir deficiencias múltiples de la hormona pituitaria: 5 de 10 pacientes con FA y PSIS tenían hipotiroidismo, 1 de 10 pacientes tenía hipogonadismo hipogonadotrópico y los 4 pacientes restantes eran demasiado jóvenes para ser evaluados. Además, 5 de 6 pacientes masculinos tenían criptorquidia, patología en la que uno o ambos testículos no descienden, y 4 de 6 pacientes masculinos tenían microfalo. En conjunto, con estos resultados se sugiere que, además de la GHD, los pacientes masculinos tenían hipogonadismo hipogonadotrópico, una condición en la que los testículos producen cantidades inferiores a las normales de hormonas sexuales debido a un problema subyacente con la glándula pituitaria o el hipotálamo.

En función de la evidencia disponible, se debe obtener una IRM del cerebro con énfasis en el área pituitaria/hipotalámica en cualquier paciente con FA que tenga una o más deficiencias de la hormona pituitaria, lo que incluye la GHD, el hipotiroidismo central o la deficiencia de ACTH. Se ha propuesto la prueba de IGF-1 en suero como prueba de detección, ya que todos los pacientes con PSIS y GHD tenían niveles bajos de IGF-1 [67]. Es esencial realizar una serie de pruebas endocrinas en los pacientes con PSIS porque las deficiencias de la hormona pituitaria pueden evolucionar con el tiempo.

Anomalías del tracto genital

Las anomalías del desarrollo del tracto genital son más frecuentes en los pacientes con FA que en la población general. Los pacientes masculinos con FA pueden nacer con testículos no descendidos e hipospadias, una condición en la que la uretra se abre en la parte inferior del pene. Muchos niños con FA tienen testículos pequeños para su edad y estado puberal, lo que probablemente refleja una reducción de la masa de células de Sertoli y de la espermatogénesis. Las pacientes mujeres con FA pueden tener un mayor riesgo de sufrir ciertas anomalías reproductivas, como un útero más pequeño de lo normal, medio útero o un útero que no se abre hacia la vagina [68].

Pubertad

Los niños y los adolescentes con FA pueden entrar en la pubertad antes que sus pares sanos. Si la pubertad comienza demasiado pronto o avanza demasiado rápido, puede limitar el número de años que el niño puede crecer y, por tanto, comprometer la estatura adulta. Un niño con FA que experimenta un inicio temprano de la pubertad y tiene baja estatura puede beneficiarse de la terapia con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. En un estudio se sugiere que esta terapia puede retrasar la pubertad para aumentar la altura adulta del paciente en un promedio de 4 cm a 5 cm después de cuatro años de terapia [69]. Lo más habitual es que los niños con FA entren en la pubertad más tarde que sus compañeros sanos. En los estudios se ha demostrado que entre el 12 % y el 14 % de las niñas con FA tienen retrasos en el inicio de sus ciclos menstruales [4, 7]. Aunque el retraso de la pubertad es bastante común, su causa subyacente no se conoce bien. Puede haber respuestas atenuadas o prolongadas de las gonadotropinas (principalmente de la hormona luteinizante [luteinizing hormone, LH]) a la estimulación, lo que sugiere una regulación anormal de las glándulas hipotalámicas y pituitarias (consulte el Capítulo 7). La enfermedad crónica también se asocia con el retraso de la maduración puberal. La radiación corporal total y algunos agentes de quimioterapia utilizados durante el HCT también pueden afectar la función gonadal.

Evaluación de los trastornos de la pubertad

En los pacientes con FA, el inicio, el estadio puberal y el ritmo de progresión de la pubertad deben monitorearse durante los exámenes físicos anuales. Los exámenes físicos deben incluir la escala de Tanner del vello púbico y las evaluaciones del desarrollo mamario en las niñas y del tamaño testicular en los niños (Tabla 1). La evaluación de la maduración ósea puede ser útil en los niños adolescentes que experimentan un retraso o una progresión anormal de la pubertad, mientras que la medición de las concentraciones de ciertas hormonas (en particular la LH, la FSH, el estradiol o la testosterona) puede ser útil en los adolescentes y en los adultos que desarrollan síntomas de hipogonadismo.

Tratamiento del retraso de la pubertad

Un niño con FA que no muestra signos de pubertad a los 14 años debe ser evaluado por posibles causas de retraso de la pubertad. Después de la evaluación, puede iniciarse una terapia con dosis bajas de testosterona en función de la altura y el potencial de crecimiento del niño. Los varones jóvenes con hipogonadismo confirmado pueden tratarse con preparados tópicos en gel o con inyecciones de testosterona que se inician con una dosis adecuadamente baja y se aumentan de manera gradual a lo largo de varios años hasta alcanzar los niveles de sustitución de los adultos. Es importante evitar los aumentos rápidos de los niveles de testosterona en los adolescentes para garantizar un aumento continuo de la estatura y evitar la fusión prematura de las placas de crecimiento. La edad ósea debe monitorearse durante la terapia.

Del mismo modo, una niña con FA que no muestre signos de pubertad a los 13 años debe realizarse un análisis hormonal completo. Después de la evaluación, se puede iniciar una terapia de estrógenos de dosis baja y titularse lentamente bajo el cuidado del endocrinólogo pediátrico o el ginecólogo especializado en adolescentes, teniendo en cuenta la altura de la niña y su potencial de crecimiento. Es importante evitar el aumento rápido de los niveles de estradiol en las adolescentes para garantizar un aumento continuo de la estatura y evitar la fusión prematura de las placas de crecimiento (consulte el Capítulo 7). La edad ósea debe monitorearse durante la terapia. Con la terapia con estrógenos se aumentará la mineralización de los huesos, se optimizará el ritmo de crecimiento del niño y se logrará el desarrollo de las mamas. La progesterona (es decir, medroxiprogesterona, 10 mg por vía oral al día durante 10 días) debe añadirse cuando se produzca un sangrado intercurrente o después de dos años de terapia de sustitución de estrógenos. La terapia con estrógenos no es necesaria si una paciente con FA tiene un desarrollo puberal normal o tiene ciclos menstruales normales, incluso si hay evidencia de deficiencia hormonal ovárica.

Hipogonadismo

El hipogonadismo es muy común en los adultos con FA. Asimismo, el hipogonadismo con testículos y tamaño del pene pequeños afecta al 64 % de los hombres con FA, mientras que la insuficiencia ovárica prematura afecta al 77 % de las mujeres con FA [4]. En otro estudio, el 40 % de los adultos con FA tenían evidencia de hipogonadismo [7]. En los pacientes con FA se ha reportado tanto el hipogonadismo hipergonadotrópico (testicular u ovárico) [66] como el hipogonadismo hipogonadotrópico (específico de las glándulas hipotálamo-pituitarias). La función gonadal puede verse afectada por varios factores, como la propia FA, la condición de SGA al nacer, la deficiencia de gonadotropina, la criptorquidia o el esquema de acondicionamiento utilizado para el HCT, incluidas la radiación y la quimioterapia [67].

Fertilidad

Los pacientes con FA suelen tener problemas de fertilidad; los hombres suelen ser infértiles y las mujeres suelen tener una menopausia prematura a los 20 o 30 años, aunque se han documentado embarazos (consulte el Capítulo 7) [68, 70]. La anticoncepción debe utilizarse siempre que no se desee un embarazo. La infertilidad puede deberse a diferentes factores, como un recuento reducido de espermatozoides en los hombres, los tratamientos para el HCT y el tipo de mutación genética subyacente a la FA. Se ha demostrado que la hormona liberadora de gonadotropina regula de forma aguda la expresión del ARNm y la proteína FANCA, lo que sugiere que la FANCA desempeña un papel regulador en la función gonadal [71]. La alteración de la FANCA en ratones se asocia al hipogonadismo y a una reducción de la fertilidad [72]. En los estudios en animales también se ha demostrado que la proteína FANCC es necesaria para la proliferación de las células germinales primordiales [73]. La insuficiencia ovárica primaria también se observó en un modelo de ratón con la mutación FANCE [74]. Además, la radiación o la quimioterapia con HCT pueden contribuir a la disminución de la fertilidad después del HCT. Se está investigando la criopreservación de embriones o espermatozoides como opción reproductiva. Se necesitan estudios futuros para abordar de forma más completa los problemas de fertilidad en los pacientes con FA.

Anomalías endocrinas específicas de los adultos con anemia de Fanconi

Las endocrinopatías persisten con claridad en la edad adulta, aunque el tratamiento de la FA con trasplante de células hematopoyéticas (HCT) puede alterar el curso de la enfermedad. El diagnóstico y la terapia endocrinas tempranas pueden mejorar la calidad de vida del paciente. El tratamiento de los problemas endocrinos en adultos con FA debe ser monitoreado por endocrinólogos especialistas en adultos, prestando atención al estado tiroideo del paciente, la tolerancia a la glucosa, las anomalías lipídicas, el mantenimiento de un IMC normal, la función gonadal y la densidad mineral ósea. Hasta ahora, los resultados de los estudios endocrinos solo se han reportado para un pequeño número de adultos con FA [4, 7, 8, 10].

Las anomalías lipídicas se observaron con frecuencia en casi 40 pacientes con FA que fueron seguidos en los NIH (datos no publicados). Más de la mitad de los adultos presentaban una o más de las siguientes anomalías lipídicas: colesterol total >200 mg/dL, colesterol HDL <40 mg/dL, colesterol LDL >129 mg/dL o triglicéridos >150 mg/dL. La resistencia a la insulina, determinada por la evaluación del modelo homeostático (homeostatic model assessment, HOMA) y el síndrome metabólico también fueron comunes en los adultos.

Las anomalías tiroideas siguen siendo frecuentes en los pacientes con FA mayores de 18 años y entre el 37 % y el 57 % de los pacientes presentan hipotiroidismo. Estos

pacientes suelen presentar niveles elevados de TSH o niveles bajos de T4 libre [4, 7]. En un estudio, se observó un pico bajo de la GH estimulada en un pequeño número (6 de 16) de adultos con FA [4, 7]. Se observó hipogonadismo con testículos pequeños en al menos la mitad (50 %) de los hombres con FA e hipogonadismo en un tercio (30 %) de las mujeres con FA. Además, muchas mujeres con FA experimentan una menopausia prematura (consulte el Capítulo 7).

En un estudio, se reportó la disminución de la BMD (osteopenia u osteoporosis) en 12 de 13 adultos con FA [4]. De las ocho mujeres con disminución de la BMD, siete experimentaron insuficiencia ovárica prematura y una, menopausia temprana [4]. En 15 pacientes mujeres adultas con FA del mismo centro, cinco (33 %) tenían osteoporosis y todas tenían hipogonadismo, que parece ser la causa predominante de la BMD baja en pacientes mujeres adultas con FA [20]. Sin embargo, la BMD no se ajustó a la altura en este estudio y la BMD medida puede haber subestimado la BMD volumétrica en varias personas con baja estatura cuyos huesos eran probablemente más pequeños que los de otros participantes [75]. No está claro si la BMD en adultos con FA debe ajustarse a la altura de forma rutinaria. Tampoco se conoce la correlación del riesgo de fractura con la BMD ajustada a la altura en adultos con FA. Además, muchos adultos con FA tienen hipogonadismo, otras deficiencias endocrinas y se han sometido a un HCT; todo esto puede afectar de manera negativa la salud ósea y desencadenar el desarrollo temprano de la osteoporosis.

Medicamentos y tratamientos que afectan la función endocrina

Terapia androgénica

La terapia androgénica se utiliza para mejorar los hemogramas de los pacientes con FA y puede causar efectos secundarios relacionados con el sistema endocrino que deben monitorearse (consulte el Capítulo 3). Los andrógenos pueden mejorar las tasas de crecimiento, pero a menudo aceleran la maduración de las placas de crecimiento, lo que reduce el tiempo para el crecimiento en la infancia. Puede parecer que los niños tratados con andrógenos crecen bien, pero su altura potencial de adultos puede disminuir debido a la rápida maduración del esqueleto y a la fusión prematura de las placas de cartílago en el extremo de los huesos largos, conocida como fusión epifisaria. El uso de andrógenos, en particular con la oximetolona, también puede dar lugar a la virilización tanto en los hombres como en las mujeres. El efecto de la terapia androgénica en la estatura y la maduración ósea debe discutirse con la familia del paciente. Antes de iniciar la terapia androgénica, debe realizarse una radiografía de la edad ósea. Durante la terapia androgénica, la edad ósea del paciente debe volver a evaluarse de forma periódica y puede comprobarse cada 6 a 12 meses.

Trasplante de células hematopoyéticas

El trasplante está intrínsecamente asociado a un estado de enfermedad. La enfermedad no es un momento óptimo para evaluar ninguna concentración hormonal, ya que suele alterar los niveles tiroideos, el crecimiento, la función gonadal, la nutrición y la regulación de la glucosa. Los tratamientos y la radiación utilizados durante el HCT pueden exacerbar el riesgo intrínseco subyacente del paciente de padecer trastornos endocrinos y provocar un crecimiento deficiente como consecuencia de la GHD, el hipotiroidismo primario, la deficiencia gonadal y la disminución de la BMD. Por tanto, los pacientes con FA que se someten a un HCT se deben monitorear de cerca para detectar anomalías hormonales [26]. En las pautas de detección de los efectos tardíos [26] se recomienda que, después del HCT en los niños, se realice una evaluación endocrina completa que incluya mediciones de altura y peso, estadios de Tanner, edad ósea y factores de crecimiento. Además, se recomienda la detección de la diabetes, la dislipidemia, la deficiencia de vitamina D y la osteoporosis (escaneo DXA antes del HCT y cada dos años después del HCT). El Children's Oncology Group ha resumido algunas de estas pautas [76]. Muchos de los agentes utilizados en el HCT tienen efectos secundarios en el sistema endocrino. El busulfán puede afectar de manera negativa la función tiroidea [77] y, a veces, el crecimiento [78, 79]. Es muy tóxico para las gónadas y puede provocar deficiencia gonadal, en especial en las mujeres [80, 81]. La ciclofosfamida tiene un efecto conocido relacionado con la dosis sobre la función gonadal en hombres y en mujeres, en especial cuando se utiliza en combinación con busulfán [25, 82-84]. Los glucocorticoides pueden provocar un aumento del apetito, aumento de peso, resistencia a la insulina e hiperglucemia, generando a veces la necesidad de una terapia con insulina. El uso prolongado de glucocorticoides puede causar un crecimiento lineal deficiente y un retraso en la pubertad. Los glucocorticoides afectan de manera negativa la mineralización ósea [5]. El metotrexato aumenta el riesgo de pérdida ósea [85, 86]. La irradiación corporal total (total body irradiation, TBI) aumenta el riesgo de hipotiroidismo primario [87, 88], deterioro del crecimiento [79, 89], hipogonadismo [82, 90] y mineralización ósea deficiente [91, 92].



Resumen

Los problemas endocrinos son comunes en los pacientes con FA, que a menudo (aunque no siempre) son más bajos que la población general. Los pacientes con FA pueden tener una secreción reducida de GH, hipotiroidismo y una homeostasis de la glucosa anormal con una secreción deficiente de insulina de las células beta pancreáticas o resistencia a la insulina. La pubertad, la función gonadal y la fertilidad pueden verse afectadas en estos pacientes. Los niños mayores y los adultos con FA suelen tener una BMD baja. Las puntuaciones Z de la BMD ajustadas a la altura deben utilizarse en los niños, pero no está claro si la BMD debe ajustarse a la altura en los adultos con FA y baja estatura, y si estas medidas se correlacionan con el riesgo de fracturas óseas. Sin embargo, la alta incidencia de disfunción endocrina (en especial el hipogonadismo, el uso de corticosteroides y el HCT) puede predisponer a los adultos con FA a la osteoporosis.

El origen de los trastornos endocrinos en los pacientes con FA sigue sin estar claro. El hipotiroidismo suele ir acompañado de niveles elevados de TSH y, por tanto, parece surgir de problemas con la glándula tiroidea, aunque la desregulación hipotálamo-pituitaria conduce a una liberación anormal de TSH central en algunos pacientes. En general, se cree que la hiperglucemia/hiperinsulinemia se debe a la disfunción de la célula beta pancreática, pero la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico también son comunes en los pacientes con FA. Por el contrario, es probable que la insuficiencia de la GH se deba a problemas en el hipotálamo o la glándula pituitaria. En la actualidad, no se conoce una sola causa que unifique todas estas endocrinopatías. Es posible que las células secretoras endocrinas estén dañadas por un exceso de especies reactivas de oxígeno, con mecanismos de reparación inadecuados en los pacientes con FA. Además, los tratamientos utilizados en la FA, como los andrógenos, los glucocorticoides, la quimioterapia o la radiación con HCT, pueden contribuir a la disfunción endocrina.

El Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi reconoce las siguientes contribuciones de autores a la quinta edición:

Susan R. Rose, MD*

Neelam Giri, MD

Roopa Kanakatti Shankar, MD, MS

Constantine A. Stratakis, MD, DSc

* *Presidente del Comité*

Referencias

1. Castilla-Cortazar, I., et al., *Fanconi Anemia and Laron Syndrome*. Am J Med Sci, 2017. 353(5): p. 425-32.
2. Elder, D.A., et al., *Abnormalities in glucose tolerance are common in children with fanconi anemia and associated with impaired insulin secretion*. Pediatr Blood Cancer, 2008. 51(2): p. 256-60.
3. Eyal, O., et al., *Improved growth velocity during thyroid hormone therapy in children with Fanconi anemia and borderline thyroid function*. Pediatr Blood Cancer, 2008. 51(5): p. 652-6.
4. Giri, N., et al., *Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(7): p. 2624-31.
5. Petryk, A., et al., *Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(3): p. 899-905.
6. Polgreen, L.E., et al., *First phase insulin release and glucose tolerance in children with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation*. Pediatr Blood Cancer, 2009. 53(2): p. 191-6.
7. Rose, S.R., et al., *Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia*. Pediatr Blood Cancer, 2012. 59(4): p. 690-6.
8. Rose, S.R., et al., *Bone mineral density is normal in children with Fanconi anemia*. Pediatr Blood Cancer, 2011. 57(6): p. 1034-8.
9. Sherafat-Kazemzadeh, R., et al., *Small pituitary size in children with Fanconi anemia*. Pediatr Blood Cancer, 2007. 49(2): p. 166-70.
10. Wajnrajch, M.P., et al., *Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry*. Pediatrics, 2001. 107(4): p. 744-54.
11. Gluckman, E., et al., *Bone marrow transplantation for Fanconi anemia*. Blood, 1995. 86(7): p. 2856-62.
12. Morrell, D., et al., *Diabetes mellitus in ataxia-telangiectasia, Fanconi anemia, xeroderma pigmentosum, common variable immune deficiency, and severe combined immune deficiency families*. Diabetes, 1986. 35(2): p. 143-7.
13. Erduran, E., et al., *Positive correlation between insulin resistance and iron overload-induced oxidative stress in patients with fanconi anemia (FA)- and non-FA-related bone marrow failure: The results of a multicenter study*. Pediatr Hematol Oncol, 2016. 33(1): p. 13-20.
14. Lenzen, S., J. Drinkgern, and M. Tiedge, *Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues*. Free Radic Biol Med, 1996. 20(3): p. 463-6.
15. Pagano, G. and H. Youssoufian, *Fanconi anaemia proteins: major roles in cell protection against oxidative damage*. Bioessays, 2003. 25(6): p. 589-95.
16. Sigfrid, L.A., et al., *Antioxidant enzyme activity and mRNA expression in the islets of Langerhans from the BB/S rat model of type 1 diabetes and an insulin-producing cell line*. J Mol Med (Berl), 2004. 82(5): p. 325-35.
17. Rose, S.R., *Improved diagnosis of mild hypothyroidism using time-of-day normal ranges for thyrotropin*. J Pediatr, 2010. 157(4): p. 662-7; 667 e1.
18. Sklavos, M.M., et al., *Anti-müllerian hormone deficiency in females with Fanconi anemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(5): p. 1608-14.
19. Sklavos, M.M., et al., *Reduced serum levels of anti-müllerian hormone in females with inherited bone marrow failure syndromes*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(2): p. E197-203.

20. Shankar, R.K., et al., *Bone mineral density in patients with inherited bone marrow failure syndromes*. *Pediatr Res*, 2017. 82(3): p. 458-64.
21. Zemel, B.S., et al., *Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(3): p. 1265-73.
22. Barnum, J.L., et al., *Endocrinopathies, bone health, and insulin resistance in patients with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016. 22(8): p. 1487-92.
23. Petryk, A., et al., *Bone mineral density in children with fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21(5): p. 894-9.
24. Perkins, J.L., et al., *Long-term follow-up of children who underwent hematopoeitic cell transplant (HCT) for AML or ALL at less than 3 years of age*. *Pediatr Blood Cancer*, 2007. 49(7): p. 958-63.
25. Dvorak, C.C., et al., *NCI, NHLBI/PBMTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011. 17(12): p. 1725-38.
26. Dietz, A.C., et al., *Late effects screening guidelines after hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes: consensus statement from the second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects After Pediatric HCT*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017. 23(9): p. 1422-1428.
27. Pulsipher, M.A., et al., *National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-specific long-term follow-up guidelines*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. 18(3): p. 334-47.
28. Holick, M.F., et al., *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(7): p. 1911-30.
29. Ward, L., et al., *Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): p. CD005324.
30. Baloch, Z., et al., *Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease*. *Thyroid*, 2003. 13(1): p. 3-126.
31. Spencer, C.A., et al., *National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(11): p. 4236-40.
32. Wartofsky, L. and R.A. Dickey, *The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(9): p. 5483-8.
33. Aynsley-Green, A., et al., *Endocrine studies in Fanconi's anaemia. Report of 4 cases*. *Arch Dis Child*, 1978. 53(2): p. 126-31.
34. Dupuis-Girod, S., et al., *Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in Fanconi's anemia*. *J Pediatr*, 2001. 138(1): p. 129-33.
35. Nordan, U.Z., et al., *Fanconi's anemia with growth hormone deficiency*. *Am J Dis Child*, 1979. 133(3): p. 291-3.
36. Pochedly, C., et al., *Fanconi's anemia with growth hormone deficiency*. *J Pediatr*, 1971. 79(1): p. 93-6.

37. Zachmann, M., R. Illig, and A. Prader, *Fanconi's anemia with isolated growth hormone deficiency*. *J Pediatr*, 1972. 80(1): p. 159-60.
38. Marin, G., et al., *The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994. 79(2): p. 537-41.
39. Martinez, A.S., et al., *Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(11): p. 4168-72.
40. Kargi, A.Y. and G.R. Merriam, *Testing for growth hormone deficiency in adults: doing without growth hormone-releasing hormone*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012. 19(4): p. 300-5.
41. Petryk, A., et al., *Blunted response to a growth hormone stimulation test is associated with unfavorable cardiovascular risk factor profile in childhood cancer survivors*. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. 60(3): p. 467-73.
42. Growth Hormone Research, S., *Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society*. *GH Research Society*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(11): p. 3990-3.
43. Wilson, T.A., et al., *Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee*. *J Pediatr*, 2003. 143(4): p. 415-21.
44. Forlenza, G.P., et al., *Growth hormone treatment of patients with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation*. *Pediatr Blood Cancer*, 2014. 61(6): p. 1142-3.
45. Brauner, R., et al., *Contribution of growth hormone deficiency to the growth failure that follows bone marrow transplantation*. *J Pediatr*, 1997. 130(5): p. 785-92.
46. Cohen, A., et al., *Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the Working Party for Late Effects-EBMT*. *Blood*, 1999. 93(12): p. 4109-15.
47. Papadimitriou, A., et al., *Growth hormone treatment of growth failure secondary to total body irradiation and bone marrow transplantation*. *Arch Dis Child*, 1991. 66(6): p. 689-92.
48. Thomas, B.C., et al., *Growth following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation*. *Eur J Pediatr*, 1993. 152(11): p. 888-92.
49. Sanders, J.E., et al., *Final adult height of patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood*. *Blood*, 2005. 105(3): p. 1348-54.
50. Frisk, P., et al., *Pubertal development and final height after autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia*. *Bone Marrow Transplant*, 2004. 33(2): p. 205-10.
51. Huma, Z., et al., *Growth in children after bone marrow transplantation for acute leukemia*. *Blood*, 1995. 86(2): p. 819-24.
52. Auerbach, A.D. and R.G. Allen, *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): p. 1-12.
53. Butturini, A., et al., *Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study*. *Blood*, 1994. 84(5): p. 1650-5.
54. Swift, M., *Fanconi's anaemia in the genetics of neoplasia*. *Nature*, 1971. 230(5293): p. 370-3.
55. Bowlby, D.A. and R. Rapaport, *Safety and efficacy of growth hormone therapy in childhood*. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2004. 2 Suppl 1: p. 68-77.

56. Darendeliler, F., G. Karagiannis, and P. Wilton, *Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database*. *Horm Res*, 2007. 68 Suppl 5: p. 41-7.
57. Ergun-Longmire, B., et al., *Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(9): p. 3494-8.
58. Gibney, J. and G. Johannsson, *Safety of growth hormone replacement therapy in adults*. *Expert Opin Drug Saf*, 2004. 3(4): p. 305-16.
59. Harris, M., P.L. Hofman, and W.S. Cutfield, *Growth hormone treatment in children: review of safety and efficacy*. *Paediatr Drugs*, 2004. 6(2): p. 93-106.
60. Kemp, S.F., et al., *Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(9): p. 5247-53.
61. Quigley, C.A., et al., *Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(9): p. 5188-96.
62. Sklar, C.A., et al., *Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(7): p. 3136-41.
63. Kanakatti Shankar, R., et al., *Pituitary abnormalities in patients with Fanconi anaemia*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016. 84(2): p. 307-9.
64. Stivaros, S.M., et al., *Central nervous system abnormalities in Fanconi anaemia: patterns and frequency on magnetic resonance imaging*. *Br J Radiol*, 2015. 88(1056): p. 20150088.
65. Lamine, F., et al., *Growth hormone deficiency and pituitary stalk interruption in Fanconi anemia*. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2008. 69(1): p. 63-8.
66. Massa, G.G., et al., *Hypergonadotropic hypogonadism in a boy with Fanconi anemia with growth hormone deficiency and pituitary stalk interruption*. *J Pediatr*, 2002. 140(2): p. 277.
67. Trivin, C., et al., *Factors and markers of growth hormone secretion and gonadal function in Fanconi anemia*. *Growth Horm IGF Res*, 2007. 17(2): p. 122-9.
68. Alter, B.P., et al., *Fanconi's anaemia and pregnancy*. *Br J Haematol*, 1991. 77(3): p. 410-8.
69. Yanovski, J.A., et al., *Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature*. *N Engl J Med*, 2003. 348(10): p. 908-17.
70. Giri, N., et al., *Pregnancies in patients with inherited bone marrow failure syndromes in the NCI cohort*. *Blood*, 2017. 130(14): p. 1674-6.
71. Larder, R., et al., *Gonadotropin-releasing hormone regulates expression of the DNA damage repair gene, Fanconi anemia A, in pituitary gonadotroph cells*. *Biol Reprod*, 2004. 71(3): p. 828-36.
72. Cheng, N.C., et al., *Mice with a targeted disruption of the Fanconi anemia homolog Fanca*. *Hum Mol Genet*, 2000. 9(12): p. 1805-11.
73. Nadler, J.J. and R.E. Braun, *Fanconi anemia complementation group C is required for proliferation of murine primordial germ cells*. *Genesis*, 2000. 27(3): p. 117-23.
74. Fu, C., K. Begum, and P.A. Overbeek, *Primary ovarian insufficiency induced by Fanconi anemia E mutation in a mouse model*. *PLoS One*, 2016. 11(3): p. e0144285.
75. Pors Nielsen, S., et al., *Diagnosis of osteoporosis by planar bone densitometry: can body size be disregarded?* *Br J Radiol*, 1998. 71(849): p. 934-43.
76. Children's Oncology Group. *Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers*. Accessed December 2019. Available from: <http://www.survivorshipguidelines.org>.

77. Sanders, J.E., et al., *Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience*. *Blood*, 2009. 113(2): p. 306-8.
78. Giorgiani, G., et al., *Role of busulfan and total body irradiation on growth of prepubertal children receiving bone marrow transplantation and results of treatment with recombinant human growth hormone*. *Blood*, 1995. 86(2): p. 825-31.
79. Wingard, J.R., et al., *Growth in children after bone marrow transplantation: busulfan plus cyclophosphamide versus cyclophosphamide plus total body irradiation*. *Blood*, 1992. 79(4): p. 1068-73.
80. Sanders, J.E., *Growth and development after hematopoietic cell transplantation*, in *Hematopoietic Cell Transplantation, 2nd ed*, E.D. Thomas, K.G. Blume, and S.J. Forman, Editors. 1999, Blackwell Science, Inc.: Malden, MA. p. 764-775.
81. Teinturier, C., et al., *Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure*. *Bone Marrow Transplant*, 1998. 22(10): p. 989-94.
82. Sanders, J.E., *Growth and development after hematopoietic cell transplant in children*. *Bone Marrow Transplant*, 2008. 41(2): p. 223-7.
83. Sanders, J.E., et al., *Marrow transplant experience in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of factors associated with survival, relapse, and graft-versus-host disease*. *Med Pediatr Oncol*, 1985. 13(4): p. 165-72.
84. Sanders, J.E., et al., *Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia*. *Blood*, 2011. 118(5): p. 1421-8.
85. Chaiban, J., et al., *Modeling pathways for low bone mass in children with malignancies*. *J Clin Densitom*, 2009. 12(4): p. 441-9.
86. Schwartz, A.M. and J.C. Leonidas, *Methotrexate osteopathy*. *Skeletal Radiol*, 1984. 11(1): p. 13-6.
87. Berger, C., et al., *Late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia*. *Bone Marrow Transplant*, 2005. 35(10): p. 991-5.
88. Sanders, J.E., *Endocrine problems in children after bone marrow transplant for hematologic malignancies*. *The Long-term Follow-up Team*. *Bone Marrow Transplant*, 1991. 8 Suppl 1: p. 2-4.
89. Sanders, J.E., et al., *Growth and development following marrow transplantation for leukemia*. *Blood*, 1986. 68(5): p. 1129-35.
90. Sanders, J.E., et al., *Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation*. *Blood*, 1996. 87(7): p. 3045-52.
91. Castaneda, S., et al., *Reduction of bone mass in women after bone marrow transplantation*. *Calcif Tissue Int*, 1997. 60(4): p. 343-7.
92. Mostoufi-Moab, S., et al., *Bone density and structure in long-term survivors of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. *J Bone Miner Res*, 2012. 27(4): p. 760-9.

Capítulo 11

Problemas auditivos y del oído en pacientes con anemia de Fanconi

Introducción

Las anomalías auditivas y del oído son frecuentes en los pacientes con anemia de Fanconi (FA). Tres de cada 20 pacientes con FA tienen anomalías del oído [1] y la prevalencia reportada de pérdida de la audición en pacientes con FA oscila entre el 11 % y el 50 % [2, 3]. La pérdida de la audición en pacientes con FA suele ser leve; sin embargo, puede perjudicar la capacidad de comunicación de la persona e interferir en el desarrollo del lenguaje y el aprendizaje. En este capítulo, se describirán los problemas comunes relacionados con las anomalías del oído y la pérdida de la audición en los pacientes con FA, el control auditivo rutinario, las herramientas de amplificación y el manejo quirúrgico. El equipo de manejo clínico del oído y la audición de los pacientes con FA debe incluir un otólogo y un audiólogo y, cuando sea necesario, un logopeda. Este equipo debe trabajar en estrecha colaboración con otros especialistas en FA y el médico de cabecera para coordinar la atención.

Anomalías auditivas y del oído en pacientes con anemia de Fanconi

Investigadores de los Institutos Nacionales de Salud publicaron en 2016 un estudio sobre 33 pacientes con FA que tenían entre 3 y 56 años para examinar y definir sistemáticamente las anomalías auditivas y del oído en esta población de pacientes [4]. En este estudio, con la información audiológica completa disponible para 31 de los pacientes, se demostró que se detectó una pérdida de la audición en 14 (45 %) de los pacientes: 5 pacientes tenían pérdida de la audición bilateral y 9 tenían pérdida de la audición unilateral. Los 17 pacientes restantes tenían una audición normal. La mayoría de las pérdidas de la audición se clasificó como de grado leve. De los 14 pacientes con pérdida de la audición, el tipo más común fue la conductiva, que se encontró en 9 pacientes, o el 64 %. La pérdida de la audición neurosensorial (encontrada en 2 pacientes o el 14 %) y la pérdida de la audición mixta (encontrada en 1 paciente o el 7 %) se observaron con menos frecuencia.

Tras un examen microscópico detallado del oído, se detectaron anomalías estructurales en 18 de los 31 (58 %) pacientes. Se identificaron conductos auditivos estrechos y pabellones auriculares con forma anormal en 10 (32 %) y 3 (10 %) pacientes, respectivamente. Un paciente con FA nació sin un conducto auditivo, una anomalía conocida como atresia aural. El hallazgo más frecuente fue una membrana timpánica pequeña en 18 pacientes, seguido del asa corta del martillo (manubrio) que estaba anormalmente colocada en el tímpano en 16 pacientes, y la presencia de islas óseas anormales (placa ósea) bajo el tímpano en 12 pacientes (consulte la Figura 1 como ejemplo). Un paciente tenía un nervio auditivo subdesarrollado y una pérdida de la audición neurosensorial profunda unilateral. Curiosamente, la ausencia o el subdesarrollo del radio en el 21 % de los pacientes con FA se asoció a la pérdida de la audición, lo que sugiere una relación de desarrollo entre el radio y las anomalías estructurales del oído [4]. Con los resultados de este estudio, se indica que la incidencia de la pérdida de la audición y de las anomalías congénitas del oído es mucho mayor en los pacientes con FA de lo que se había reportado anteriormente [1-3]. Mediante estos hallazgos, se sugiere que las características anormales pueden estar presentes incluso si la audición es normal o está ligeramente reducida.

En otro estudio retrospectivo de 17 pacientes con FA que se sometieron a una prueba de habla en ruido (speech in noise, SIN), la recepción del habla en ruido fue subnormal en 9 sujetos (53 %) y anormal en 2 sujetos (12 %). Dos pacientes con una prueba de SIN anormal y seis pacientes con una prueba de SIN subnormal tenían audiogramas normales [5].

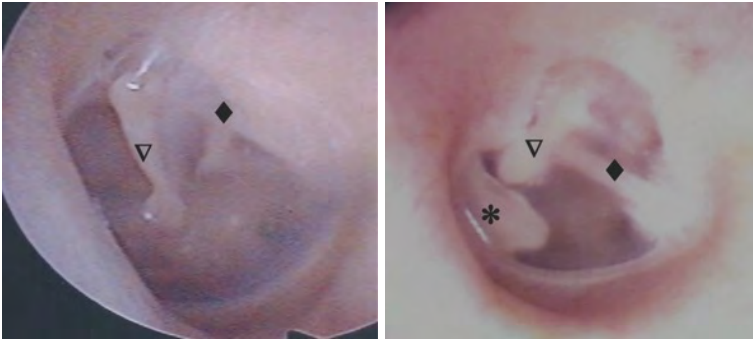


Figura 1. Diferencias anatómicas en los tímpanos de los pacientes con anemia de Fanconi.

En esta figura, se muestran ejemplos de un tímpano izquierdo de una persona sana (izquierda) y de un paciente con FA (derecha) con la placa ósea (*), el manubrio (∇) y el nervio timpánico (♦) resaltados.

Control auditivo temprano y periódico para pacientes con anemia de Fanconi

Todo niño diagnosticado con anemia de Fanconi (FA) debe someterse a evaluaciones exhaustivas de los oídos y la audición realizadas por un otorrinolaringólogo y un audiólogo, respectivamente. En las pruebas de detección auditiva de los recién nacidos se pueden pasar por alto grados ligeros o leves de pérdida de la audición; por tanto, todos los niños con FA, incluidos los que superan la detección auditiva en recién nacidos, deben someterse a pruebas audiológicas de seguimiento. Cuanto antes se identifique y trate la pérdida de la audición, menos graves serán los posibles efectos permanentes. En las investigaciones, se ha demostrado que la identificación y el tratamiento tempranos (p. ej., terapia del habla, dispositivos de ampliación y adaptaciones e intervenciones educativas) en los primeros seis meses de vida pueden aliviar los efectos adversos a largo plazo de la pérdida de la audición en el aprendizaje y el desarrollo del lenguaje [6].

Antes de los 3 años, con estas pruebas se puede descartar una pérdida de la audición que pueda afectar el desarrollo del habla y del lenguaje [7]. A los 5 o 6 años, es posible obtener pruebas muy completas en todas las frecuencias del habla para descartar una pérdida de la audición que pueda tener efectos sutiles en la comunicación y el aprendizaje. Se debe incluir una prueba de habla en ruido (SIN) como parte de la evaluación auditiva.

Una vez identificada la pérdida de la audición, la audición del paciente debe monitorearse con regularidad. Cada 3 o 4 meses, un audiólogo debe controlar a los bebés y los niños pequeños, mientras que los niños mayores deben controlarse cada 6 meses hasta los 6 o 7 años; a partir de entonces, puede ser suficiente una evaluación audiológica anual. Si la pérdida de la audición del niño no es estable o si surgen otros problemas relacionados con

la audición, puede recomendarse un monitoreo más frecuente. Los adultos con pérdida de la audición deben someterse a un monitoreo audiológico anual o a una evaluación inmediata si sospechan que se ha producido un cambio en la audición.

Sigue sin estar claro si la FA está asociada a la pérdida de la audición progresiva. Por tanto, los pacientes con FA diagnosticados con una audición normal deben someterse a un monitoreo auditivo periódico (aproximadamente cada 2 o 3 años). Las pruebas de audición deben realizarse con mayor frecuencia en los niños, ya que no pueden o no es probable que reporten por sí mismos sus dificultades para oír o comunicarse. Es probable que los pacientes con FA se sometan a tratamientos médicos y quirúrgicos que pueden afectar la audición. Muchos pacientes con FA recibirán tratamiento con medicamentos que son potencialmente ototóxicos. Asimismo, los pacientes con FA son susceptibles a padecer infecciones recurrentes debido a la neutropenia, a las múltiples transfusiones de sangre por anemia grave y a los tumores malignos de la sangre y los tejidos sólidos; estas condiciones aumentan el riesgo de exposición a medicamentos ototóxicos, como los antibióticos intravenosos (p. ej., los aminoglucósidos como la gentamicina), los agentes quelantes del hierro (p. ej., la deferoxamina) y los agentes quimioterapéuticos (p. ej., el cisplatino). Es importante establecer el nivel de audición inicial del paciente antes de que sea tratado con medicamentos ototóxicos y monitorear de cerca su audición durante el tratamiento. Por último, la inestabilidad genética asociada a la FA se ha relacionado con procesos de envejecimiento prematuro [8]; por tanto, los pacientes con FA pueden correr el riesgo de desarrollar una pérdida de la audición relacionada con la edad antes que la población general.

Consecuencias de la pérdida de la audición

Los niños utilizan su audición para desarrollar el habla, el lenguaje, las habilidades de comunicación y para facilitar el aprendizaje; en consecuencia, la pérdida de la audición puede interferir en el desarrollo del lenguaje y el aprendizaje. Incluso una pérdida ligera o leve de la audición hace que sea difícil oír a un profesor o a los compañeros que no están cerca, en especial en entornos con mucho ruido de fondo, como un aula típica. Si no se trata, la pérdida de la audición puede causar retrasos en el desarrollo del lenguaje y brechas en la educación. Aunque la pérdida de la audición solo se produzca en un oído y el otro sea normal, un niño puede tener suficientes problemas de audición en la escuela o en otras situaciones como para perjudicar sus interacciones sociales y su potencial académico [6, 9-11]. Incluso una pérdida mínima de la audición puede afectar de forma negativa el desarrollo social y académico del niño. Un grado de pérdida de la audición de ligero a leve puede dificultar la comprensión del habla que no ocurre a corta distancia o que está tapada por el ruido de fondo. Las pérdidas moderadas, severas y profundas de la audición impiden la comprensión del habla en cualquier condición y afectarán de modo significativo el aprendizaje y el desarrollo de las capacidades del habla y del lenguaje a menos que la pérdida de la audición se identifique y se trate antes de los 6 meses de edad [12].

Los niños con deficiencias auditivas suelen necesitar algún tipo de educación especial o servicios relacionados [13]. En la Ley Federal de Educación para Personas con Discapacidades (Individuals with Disabilities Education Act, IDEA) de los Estados Unidos [14] se exige la elaboración de un Plan Educativo Individualizado (Individualized Education Plan, IEP) para todo alumno con discapacidad que necesite educación especial. Los equipos de intervención temprana y apoyo académico deben trabajar con profesionales de la salud, como audiólogos y logopedas, para identificar las necesidades de intervención y académicas. En la Sección 504 de la Ley de Rehabilitación de los EE. UU. se incluyen disposiciones para un niño en edad escolar con pérdida de la audición que necesita adaptaciones, como la tecnología asistencial auditiva (Hearing Assistive Technology, HAT) con micrófono remoto, para acceder al plan de estudios, pero que no necesita terapia ni servicios de enseñanza individualizados de educación especial [15]. En esta ley también se incluyen disposiciones para las adaptaciones en el lugar de trabajo que deben solicitar los empleados con pérdida de la audición cuando las necesiten.

La pérdida de la audición en los adultos puede perjudicar la capacidad de comunicación de una persona, en especial si la situación auditiva no es la ideal. Puede provocar que una persona sea reacia a participar en una conversación y que evite las situaciones sociales y puede causar fatiga si se necesitan pistas visuales y contextuales para rellenar los vacíos entre lo que se ha dicho y lo que se ha oído.

Amplificación

Si se identifica una pérdida de la audición en un niño o un adulto con anemia de Fanconi (FA), un audiólogo debe evaluar la necesidad del paciente de utilizar audífonos o tecnologías de asistencia auditiva. Hay muchos tipos de dispositivos disponibles. El audiólogo recomendará el dispositivo adecuado en función del estilo de vida del paciente, el tipo y el grado de pérdida de la audición y el entorno en el que se utilizará el dispositivo. Por ejemplo, un niño en edad escolar puede necesitar funciones diferentes en su dispositivo que un adulto que trabaja.

Audífonos

Los audífonos son dispositivos que se llevan dentro o detrás del oído y que pueden ser beneficiosos para todos los tipos de pérdida de la audición (conductiva, neurosensorial o mixta) y para casi todos los grados de pérdida de la audición. Los audífonos son aptos para pacientes de cualquier edad, incluso por bebés en sus primeros meses de vida. El audiólogo programa el audífono específicamente para el grado y la configuración de la pérdida de la audición del paciente y puede reprogramar el dispositivo más adelante si la audición del paciente cambia. Los audífonos difieren en tecnología, tamaño, potencia y disponibilidad de funciones especiales.

Tecnología asistencial auditiva

La tecnología asistencial auditiva (HAT) con micrófono remoto ayuda a las personas con problemas de audición a desenvolverse en situaciones de comunicación cotidianas. Puede utilizarse sola o con audífonos. La tecnología asistencial auditiva suele utilizarse solo en situaciones auditivas concretas, como los entornos con mucho ruido de fondo (p. ej., salones de clases, restaurantes, cines y conferencias). La HAT con micrófono remoto personal es un dispositivo de uso común que capta el sonido a través de un micrófono que lleva la persona que habla. Luego, el dispositivo transmite el sonido de forma inalámbrica a un receptor que se lleva en la oreja o se acopla a un audífono. Si se utiliza en un aula, por ejemplo, el dispositivo lleva la voz del profesor directamente al oído del alumno a un volumen constante que está por encima del ruido de fondo típico, independientemente de la distancia entre el profesor y el alumno.

Otro tipo de HAT conocida como sistema de distribución de audio (audio distribution system, ADS) en el aula, o sistema de campo sonoro, puede ser una buena opción para los niños con pérdidas leves de la audición o que solo afectan un oído. Para este sistema se requiere que el profesor lleve un micrófono inalámbrico que transmita el sonido a unos altavoces que distribuyen la voz del profesor a todas las partes del aula de manera uniforme. El sistema ADS en el aula puede ayudar a garantizar que un alumno con discapacidad auditiva pueda oír lo que dice el profesor, incluso si no está directamente frente al alumno o está hablando desde el otro extremo del salón.

Audífonos de conducción ósea

Un audífono de conducción ósea puede ser útil para pacientes con pérdida de la audición conductiva que no pueden utilizar audífonos convencionales debido a problemas como un conducto auditivo congénito no desarrollado o para personas que no son buenas candidatas para la cirugía tradicional del oído medio [16]. Para los niños que entran en esta categoría, un dispositivo de este tipo puede ser esencial para el desarrollo normal del habla y el lenguaje. Un audífono de conducción ósea transmite las ondas sonoras directamente al oído interno mediante la vibración del hueso del cráneo, que transfiere la energía sonora a los fluidos de la cóclea. Un audífono de conducción ósea tradicional consiste en un oscilador o vibrador óseo fijado a una banda de tela o metal que se lleva alrededor de la cabeza con el oscilador aplicado con firmeza sobre el hueso mastoideo o el hueso cortical por encima del oído. Como alternativa, se puede implantar (anclar) quirúrgicamente un audífono de conducción ósea en el hueso detrás de la oreja en niños de 5 años o más.

Manejo quirúrgico de la pérdida de la audición en pacientes con anemia de Fanconi

En la población general, la cirugía del oído medio mejora la pérdida de la audición conductiva en el 75 % al 90 % de los candidatos cuidadosamente seleccionados [17]. Sin embargo, cabe destacar que la pérdida de la audición neurosensorial debida a daños en el oído interno o en el nervio auditivo no puede restablecerse mediante la cirugía del oído.

A continuación, se indican algunas causas de la pérdida de la audición conductiva que pueden corregirse quirúrgicamente en pacientes con FA:

- Fusión del martillo con una isla ósea bajo el tímpano
- Fijación de los huesecillos del oído a las paredes óseas de la cavidad del oído medio
- Discontinuidad de los huesecillos del oído (uno de los huesecillos no está unido a los demás)
- Cicatrización o crecimiento óseo alrededor del estribo
- Un conducto auditivo ausente
- Líquido en el oído medio
- Perforación del tímpano

Evaluación de la candidatura para la cirugía

La cirugía no es adecuada para todos los pacientes con pérdida de la audición conductiva. Los pacientes con pérdida de la audición neurosensorial moderada, severa o profunda no suelen ser candidatos para la cirugía del oído medio. Las personas con condiciones médicas graves, como problemas cardíacos, tendencias a las hemorragias y una alta susceptibilidad a las infecciones debido a la insuficiencia de la médula ósea, no suelen ser buenas candidatas para la cirugía. Los candidatos para la cirugía deben tener una función normal del oído interno, como demuestran los umbrales de audición de las pruebas de conducción ósea. El cirujano otológico debe evaluar minuciosamente la anatomía del oído medio e interno del paciente mediante una TC de alta resolución de sección fina. Este procedimiento permite al cirujano determinar la causa posible de la pérdida de la audición conductiva y evaluar el posible éxito de la cirugía. En algunos pacientes, la mala anatomía o el líquido del oído medio impiden la intervención quirúrgica. Es a través de la prueba de audición y de la TC del hueso temporal que se determina la candidatura de un paciente para la cirugía del oído medio o la canaloplastia.

Cirugía del oído medio

La cirugía del oído medio puede realizarse en niños de 7 años o más que sean capaces de cooperar con los cuidados posoperatorios y que hayan superado la edad de las infecciones de oído frecuentes en la infancia. En los pacientes con una deformidad de la oreja conocida como microtia (en la que la parte externa de la oreja, conocida como pabellón auricular, está subdesarrollada o ausente), el momento de la cirugía dependerá de la decisión de la familia respecto a la cirugía reconstructiva del pabellón auricular.

Entre las opciones para el manejo de la microtia se incluyen las siguientes:

- La microtia puede repararse con cartilago de las costillas del paciente. Este procedimiento debe realizarse antes de la cirugía del oído medio.

- La microtia puede repararse con un implante sintético, que suele ser de polietileno de alta densidad. Este procedimiento debe realizarse después de la cirugía del oído medio.
- Una prótesis de oreja puede aplicarse antes o después de la cirugía del oído medio.

Si los huesecillos del oído medio están inmóviles o ausentes, se puede realizar un procedimiento quirúrgico denominado reconstitución de la cadena osicular para sustituir los huesecillos defectuosos o ausentes por una prótesis. Las prótesis suelen ser de hueso artificial, titanio u otros materiales compuestos biocompatibles. La cirugía puede realizarse con anestesia local y sedación o con anestesia general, y suele durar entre una y tres horas.

Si el conducto auditivo no existe o es muy estrecho, puede reconstruirse en un procedimiento quirúrgico denominado canaloplastia. Durante este procedimiento, el otólogo utiliza un taladro otológico para eliminar el hueso y, así, abrir o ensanchar el conducto auditivo y liberar los huesecillos del oído. Para restablecer la audición del oído, el cirujano construye una membrana timpánica con un trozo de tejido conectivo. A continuación, el tímpano reconstituido y el hueso del conducto auditivo se recubren con cuidado con un injerto de piel muy fino denominado injerto de piel de grosor parcial. La abertura exterior del conducto auditivo, denominada meato, se ensancha, y el borde exterior del injerto de piel se introduce a través del meato y se sutura a la piel original del pabellón auricular.

Las complicaciones asociadas a la cirugía de oreja son poco frecuentes, pero pueden incluir las siguientes:

- Pérdida adicional de la audición o ausencia de mejora auditiva (en menos del 10 % al 20 % de las cirugías). La sordera total es muy poco frecuente.
- Lesión del nervio facial que pasa por el oído, que puede causar parálisis facial. Esto es muy poco frecuente. Los cirujanos deben utilizar un dispositivo llamado monitor del nervio facial durante la cirugía de oreja para minimizar este riesgo.
- Alteración de la percepción del gusto en el lado de la lengua, que puede durar un par de meses.
- Mareos o pitidos en los oídos persistentes en el posoperatorio, ambos bastante poco frecuentes.
- La reestenosis del conducto auditivo, para la que se requiere cirugía adicional.



Resumen

La pérdida de la audición congénita o las anomalías del tímpano y el oído medio se asocian con más frecuencia a la anemia de Fanconi (FA) de lo que se había reportado anteriormente, aunque la pérdida de la audición suele ser leve y conductiva. Todos los pacientes con FA deben someterse a un examen auditivo completo y a una evaluación audiológica por parte de un otorrinolaringólogo y un audiólogo, respectivamente. Es preferible que estos médicos estén familiarizados con la FA. Los problemas auditivos relacionados con la FA suelen poder tratarse con éxito mediante una amplificación adecuada o una corrección quirúrgica.

El Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi reconoce las siguientes contribuciones de autores a la quinta edición:

H. Jeffrey Kim, MD*

Kalejaiye Adedoyin, MD

Carmen C. Brewer, PhD

Bradley Kesser, MD

Kelly King, PhD

Carter van Waes, MD

Karen L. Wilber, AuD

Christopher Zalewski, PhD

* *Presidente del Comité de la Sección*

Referencias

1. Giampietro, P.F., et al., *The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anemia Registry*. *Pediatrics*, 1993. 91(6): p. 1116-20.
2. Santos, F., S.H. Selesnick, and R.A. Glasgold, *Otologic manifestations of Fanconi anemia*. *Otol Neurotol*, 2002. 23(6): p. 873-5.
3. Vale, M.J., et al., *Audiologic abnormalities of Fanconi anaemia*. *Acta Otolaryngol*, 2008. 128(9): p. 992-6.
4. Kalejaiye, A., et al., *Otologic manifestations of Fanconi anemia and other inherited bone marrow failure syndromes*. *Pediatr Blood Cancer*, 2016. 63(12): p. 2139-45.
5. Verheij, E., et al., *Hearing loss and speech perception in noise difficulties in Fanconi anemia*. *Laryngoscope*, 2017. 127(10): p. 2358-61.
6. Yoshinaga-Itano, C., et al., *Outcomes of children with mild bilateral and unilateral hearing loss*. *Seminars in Hearing*, 2008. 29: p. 196-211.
7. American Academy of Pediatrics, J.C.o.I.H., *Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs*. *Pediatrics*, 2007. 120(4): p. 898-921.
8. Suhasini, A.N. and R.M. Brosh, Jr., *DNA helicases associated with genetic instability, cancer, and aging*. *Adv Exp Med Biol*, 2013. 767: p. 123-44.
9. Bess, F.H., J. Dodd-Murphy, and R.A. Parker, *Children with minimal sensorineural hearing loss: prevalence, educational performance, and functional status*. *Ear Hear*, 1998. 19(5): p. 339-54.
10. Bess, F.H. and A.M. Tharpe, *Unilateral hearing impairment in children*. *Pediatrics*, 1984. 74(2): p. 206-16.
11. Tharpe, A.M., *Unilateral and mild bilateral hearing loss in children: past and current perspectives*. *Trends Amplif*, 2008. 12(1): p. 7-15.
12. Yoshinaga-Itano, C., et al., *Language of early- and later-identified children with hearing loss*. *Pediatrics*, 1998. 102(5): p. 1161-71.

13. *Americans with Disabilities Act of 1990*. 1990, U.S. Statutes at Large. p. 327-78.
14. The Individuals with Disabilities Education Act 1997, S.717, 105th Congress. (1997).
15. *Rehabilitation Act of 1973*. 1973, U.S. Statutes at Large. p. 335-94.
16. Tjellstrom, A., B. Hakansson, and G. Granstrom, *Bone-anchored hearing aids: current status in adults and children*. *Otolaryngol Clin North Am*, 2001. 34(2): p. 337-64.
17. Krueger, W.W., et al., *Preliminary ossiculoplasty results using the Kurz titanium prostheses*. *Otol Neurotol*, 2002. 23(6): p. 836-9.

Capítulo 12

Manejo clínico de las anomalías de la mano y el brazo en la anemia de Fanconi

Introducción

Aproximadamente la mitad de los niños con anemia de Fanconi (FA) presentan anomalías esqueléticas, la mayoría (~70 %) de las cuales afectan las extremidades superiores. Las anomalías más comunes de las extremidades superiores afectan el pulgar y el radio. Debido a un crecimiento incompleto, los niños con estas anomalías pueden tener el pulgar, el radio o ambos acortados o ausentes. Se puede requerir de una terapia o una intervención quirúrgica para maximizar la función y el aspecto de las manos y los brazos del niño. Cuando la mayoría de los pacientes con FA llegan a la edad adulta, ya han completado todas las cirugías de mano necesarias en la infancia y no necesitan un seguimiento regular con su cirujano; sin embargo, se recomienda una evaluación ocasional para comprobar si hay algún problema de desarrollo. Por desgracia, muchos centros pediátricos no tratan a adultos con problemas pediátricos. Por ello, los pacientes deben pedir a su cirujano pediátrico de la mano que les recomiende un médico que atienda anomalías similares de la mano y las extremidades superiores en adultos.

En este capítulo se describirán cinco problemas comunes relacionados con la mano y el brazo en pacientes con FA:

- Pulgar subdesarrollado, ausente o duplicado
- Radio acortado o ausente
- Antebrazo acortado y curvado
- Una mano que se desarrolla perpendicularmente al antebrazo
- Deterioro del movimiento en la muñeca, los dedos y el codo

No existen procedimientos de tratamiento estandarizados para las anomalías congénitas de la mano y el brazo; los tratamientos deben adaptarse a cada niño y familia. El proceso de decisión es multifactorial y requiere la participación de la familia, el equipo médico y un fisioterapeuta o terapeuta ocupacional.

Evaluación inicial

Los niños que nacieron con anomalías en extremidades se deben derivar a un especialista en extremidades superiores durante los primeros meses de vida. El médico debe estar familiarizado y ser competente en el diagnóstico y manejo de anomalías congénitas en las extremidades. Idealmente, los niños con anemia de Fanconi (FA) se deben derivar a un cirujano pediátrico de manos y miembros superiores.

Muchos niños con anomalías en extremidades superiores requieren fisioterapia o terapia ocupacional, que puede comenzar después de la evaluación inicial. Un terapeuta puede ayudar a estirar y fortalecer la extremidad afectada, fabricar férulas y proporcionar dispositivos de adaptación que maximicen la independencia del paciente. A medida que los niños crecen y empiezan a realizar actividades físicas cada vez más complejas, a muchos padres les preocupa el empeoramiento de la discapacidad de sus hijos, pero en realidad estas actividades con frecuencia solo requieren de más fuerza y destreza. Un fisioterapeuta o terapeuta ocupacional pueden ofrecer dispositivos o técnicas de adaptación para ayudar al niño a realizar estas tareas.

Las extremidades suelen evaluarse antes del diagnóstico de FA. Dado que el radio se desarrolla al mismo tiempo que muchos sistemas orgánicos, el médico debe evaluar todo el cuerpo del paciente. Además, la deficiencia radial se asocia a numerosos síndromes, lo que enfatiza aún más la necesidad de una investigación exhaustiva (Tabla 1). Muchos niños con asociación VACTERL tienen síntomas similares a los de los niños con FA, un dilema diagnóstico que puede resolverse con la prueba de rotura cromosómica (consulte el Capítulo 2). Algunos pacientes con VACTERL-H tienen en realidad FA, y la combinación de anomalías radiales y renales es una clave importante en este diagnóstico [1]. La indicación clínica precisa de la prueba de FA en niños con anomalías en las extremidades aún está evolucionando; sin embargo, todo niño con anomalías aisladas del pulgar o de la mano o con deficiencias del radio debe someterse a la prueba de FA (consulte el Capítulo 2).

Tabla 1. Síndromes y enfermedades que se asocian con la deficiencia radial.

Síndrome o enfermedad	Características
Síndrome de Holt-Oram	Defectos cardíacos, especialmente defecto septal cardíaco
Síndrome de trombocitopenia con ausencia de radios (Thrombocytopenia Absent Radius, TAR)	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia de nacimiento • Puede requerir transfusiones de sangre y puede mejorar con el tiempo. • Los pulgares están presentes en el TAR y pueden tener una forma anormal.
Asociación VACTERL (también se analiza en el Capítulo 2)	Anomalías V ertebrales Atresia A nal Anomalías C ardíacas Fístula T raqueoesofágica Atresia E sofágica Defectos R enales Displasia R adial Anomalías en extremidades inferiores (“ L ower”)
Anemia de Fanconi	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia aplásica que con frecuencia se desarrolla en la primera década de vida. • Si no hay radios, normalmente no hay pulgares.
Síndrome de CHARGE	C oloboma del ojo Defectos cardíacos (“ H earth”) A tresia de coanas nasales R etraso en el crecimiento o desarrollo Anomalías G enitales o urinarias Anomalías del oído (“ E ar”) y sordera

Anomalías del dedo pulgar

En los pacientes con anemia de Fanconi (FA), los pulgares pueden estar subdesarrollados o completamente ausentes. Los tipos más comunes de anomalías del pulgar que se producen en los niños con FA se han clasificado en cinco tipos de hipoplasia en función del grado de subdesarrollo [2]:

Deficiencia de tipo I

En la deficiencia de tipo I, el pulgar del niño es ligeramente más pequeño de lo normal, pero todas las estructuras del pulgar (incluidos los huesos, músculos, ligamentos, tendones y articulaciones) están presentes. Esta deficiencia leve puede pasar desapercibida y a muchas personas no se las diagnostica con la enfermedad hasta más tarde en la vida, cuando las actividades diarias como abrocharse una camisa o atarse los cordones de los zapatos se vuelven más difíciles.

Deficiencia de tipo II

La deficiencia de tipo II está más implicada y se caracteriza por un estrechamiento del espacio interdigital entre el pulgar y el índice, la ausencia del músculo tenar en la base del pulgar y la inestabilidad de la articulación metacarpofalángica en el centro del pulgar (Figura 1A y B).

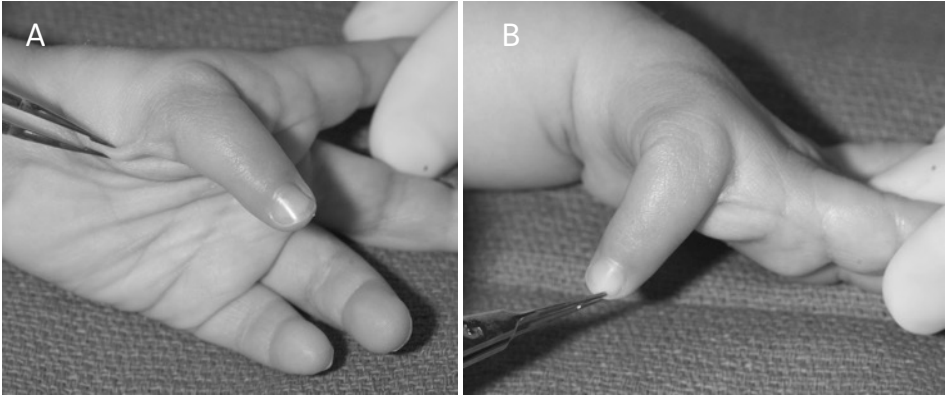


Figura 1. Un niño de dos años con hipoplasia del pulgar de tipo II. A) Ausencia de los músculos tenares del pulgar; B) Estrechamiento del espacio interdigital del pulgar con inestabilidad de la articulación metacarpofalángica. Fuente: Hospital de Niños Shriners, Unidad de Filadelfia.

Deficiencia de tipo III

Un niño con deficiencia de tipo III posee las mismas características que una deficiencia de tipo II, así como anomalías esqueléticas, musculares y tendinosas adicionales. Estas anomalías suelen afectar los tendones que nacen en el antebrazo y llegan hasta el pulgar. Las anomalías de tipo III se subdividen en los tipos III-A y III-B de acuerdo con la presencia o ausencia, respectivamente, de una articulación carpometacarpiana estable en la base del pulgar.

Distinción entre las deficiencias del pulgar de tipo III-A y de tipo III-B

La diferenciación clínica entre el tipo III-A y el tipo III-B puede ser difícil. El patrón de uso del pulgar del niño a menudo ayuda a discriminar entre estos tipos. Las deficiencias del pulgar de tipo III-B producen un pulgar inestable que no se incorporará a los movimientos de pellizco y agarre; más bien, el niño aprenderá a pellizcar y agarrar entre el dedo índice y el dígito largo, y el dedo índice tenderá a rotar fuera de la palma hacia una posición de pulgar. La diferenciación se complica aún más por el retraso en la maduración de los huesos de la base del pulgar; estos huesos (el trapecio y el trapezoide) no se osifican ni se hacen visibles en las radiografías hasta los 4 o 6 años de edad. Las técnicas de diagnóstico por imágenes avanzadas, como la resonancia magnética (IRM), pueden revelar el grado de desarrollo del hueso y el cartílago; sin embargo, los niños pequeños necesitan anestesia general durante este procedimiento. El diagnóstico por imágenes por ecografía resulta

prometedor como herramienta para definir la anatomía del trapecio y del trapecoide sin necesidad de anestesia. Según la radiografía, un metacarpiano del pulgar que disminuye de forma gradual hasta un punto en la base del metacarpo también es indicativo de una articulación carpometacarpiana inestable.

Deficiencia de tipo IV

La deficiencia de tipo IV, conocida como *pouce flottant* (pulgar flotante) o dígito residual, carece de huesos y músculos y está compuesta principalmente por piel y tejidos blandos (Figura 2).



Figura 2. Un niño de un año con hipoplasia severa del pulgar de tipo IV (también conocida como *pouce flottant* o pulgar flotante). Fuente: Hospital de Niños Shriners, Unidad de Filadelfia.

Deficiencia de tipo V

La deficiencia de hipoplasia de tipo V se observa por la ausencia total de pulgar (Figura 3).



Figura 3. Un niño de 18 meses con hipoplasia de tipo V y ausencia total del pulgar. Fuente: Hospital de Niños Shriners, Unidad de Filadelfia.

Las clasificaciones de los pulgares pueden orientar las recomendaciones de tratamiento, como se muestra en la Tabla 2 [3-5]. El grado de hipoplasia y deficiencia varía entre los niños con FA. Por ello, las recomendaciones de tratamiento dependen de la gravedad de la anomalía.

Tabla 2. Clasificación de la deficiencia del pulgar y paradigma de tratamiento.

Tipo	Hallazgos	Tratamiento
I	Hipoplasia menor generalizada	Sin tratamiento
II	Ausencia de músculos tenares intrínsecos Primer estrechamiento del espacio interdigital Insuficiencia del ligamento colateral cubital (Ulnar collateral ligament, UCL)	Oponentoplastia Primera liberación del espacio interdigital Reconstitución del UCL
III	Hallazgos similares a los del tipo II Y los siguientes: Anomalías musculares y tendinosas extrínsecas Deficiencia ósea Articulación carpometacarpiana (CMC) estable (subtipo III-A) Articulación CMC inestable (subtipo III-B)	Reconstitución (para el subtipo III-A) Pulgarización (para el subtipo III-B)
IV	<i>Pouce flottant</i> o pulgar flotante	Pulgarización
V	Ausencia del pulgar	Pulgarización

Tratamientos para pulgares hipoplásicos, flotantes y ausentes

Un pulgar ligeramente más pequeño de lo normal (tipo I) no requiere reconstitución quirúrgica. Los pulgares de tipo II y III-A pueden reconstruirse; sin embargo, es necesario abordar múltiples elementos durante la cirugía para maximizar la función del pulgar (Figuras 4A a C):

- La tensión en el espacio interdigital puede liberarse utilizando colgajos de piel para aumentar el espacio entre el pulgar y el índice (Figura 4A).
- La deficiencia del músculo tenar puede tratarse mediante la transferencia del tendón o músculo del dedo anular o largo al pulgar. La transferencia del tendón mejora el movimiento activo y la función del pulgar y tiene un efecto insignificante en el dedo donante (Figura 4B).
- La inestabilidad de la articulación metacarpofalángica puede mejorarse mediante la reconstrucción de los ligamentos con injertos tendinosos en los ligamentos colaterales cubital o radial de la base del pulgar (Figura 4C). En los casos con inestabilidad grave, la fusión de la articulación puede ser la mejor opción para proporcionar un pulgar estable para un agarre firme.

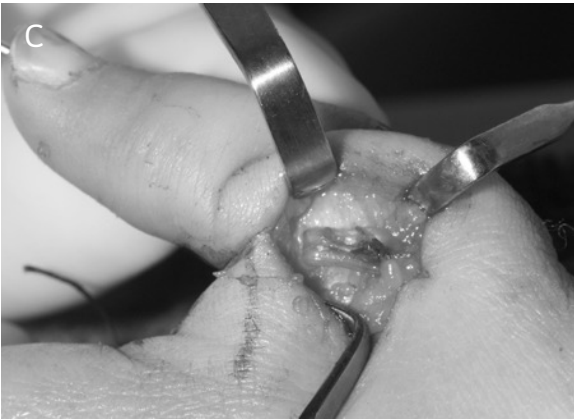


Figura 4. La reconstitución del pulgar para los tipos II y III-A requiere que el cirujano trate todos los elementos deficientes. A) Plastia en Z del estrechamiento del espacio interdigital del pulgar-índice; B) Transferencia de tendones para superar la musculatura tenar deficiente; C) Reconstitución de ligamentos para corregir la inestabilidad de la articulación metacarpofalángica. Fuente: Hospital de Niños Shriners, Unidad de Filadelfia.

La principal distinción entre un pulgar que puede reconstruirse quirúrgicamente y un pulgar que requiere amputación es la presencia o ausencia de una base estable (p. ej., una articulación carpometacarpiana). Un pulgar sin una articulación carpometacarpiana estable (tipos III-B, IV y V) no puede reconstruirse y debe extirparse. El examen clínico y la radiografía mostrarán deficiencias marcadas (Figuras 5 y 6).



Figura 5. Radiografía de un niño de dos años, donde se muestra un metacarpo del pulgar que disminuye de forma gradual hasta un punto, indicativo de una articulación carpometacarpiana inestable. Fuente: Hospital de Niños Shriners, Unidad de Filadelfia.



Figura 6. Niño de cinco años con hipoplasia bilateral del pulgar. El espacio interdigital del dedo índice derecho se ha ensanchado y el dedo ha girado hacia fuera de la palma. Fuente: Hospital de Niños Shriners, Unidad de Filadelfia.

Además, los pulgares de tipo III-B y IV no son funcionales, y el niño no incorpora su pulgar para pellizcar o agarrar. La decisión de extirpar un pulgar hipoplásico sin una base estable suele ser un proceso difícil para los padres y cuidadores. Las consultas con el cirujano y las conversaciones con familias que han tomado decisiones similares suelen ser útiles para los padres encargados de tomar esta decisión para su hijo.

Tras la extirpación de un pulgar hipoplásico, la creación de un pulgar oponible es fundamental para el agarre y la manipulación de objetos. El procedimiento preferido es la pulgarización, que consiste en mover el dedo índice y sus nervios, arterias, tendones y músculos a la posición del pulgar. La pulgarización requiere una técnica quirúrgica meticulosa porque el dedo índice debe acortarse, rotarse y reconstruirse con los músculos del índice para dar la apariencia y la función de un pulgar (Figura 7). El cirujano debe tener experiencia en este procedimiento. Este procedimiento suele realizarse cuando el niño tiene entre 6 y 24 meses de edad, dependiendo del estado de salud del niño, el grado de deficiencia del antebrazo y la preferencia del cirujano [2, 3]. La salud médica general de un niño con FA también debe tenerse en cuenta antes de la cirugía, especialmente si el resultado del hemograma del niño es inferior con el tiempo. La cirugía puede realizarse con seguridad en pacientes con recuentos de plaquetas superiores a 80,000. En realidad, los padres no deben sentirse presionados para tomar una decisión inmediata sobre la cirugía de su hijo. Algunos niños se operan con éxito durante la adolescencia, aunque la aceptación de un cambio en el aspecto y la composición de su mano puede ser más difícil.



Figura 7. La pulgarización del dedo índice requiere una técnica quirúrgica cuidadosa para dar la apariencia y la función de un pulgar. Fuente: Hospital de Niños Shriners, Unidad de Filadelfia.

El resultado de la pulgarización está directamente relacionado con el estado del dedo índice antes de la cirugía. Un dedo índice móvil puede proporcionar estabilidad para el agarre y movilidad para el pellizco fino, mientras que un dedo índice rígido proporcionará un pulgar estable para el agarre grueso, pero el pellizco fino será poco probable (Figura 8). Se ha demostrado que los buenos resultados obtenidos poco después de la pulgarización persisten hasta la edad adulta [6, 7].



Figura 8. Estado de un niño de dos años después de la pulgarización de un dedo índice izquierdo móvil. A) Pulgar utilizado para agarrar objetos grandes; B) Pulgar móvil incorporado al pellizco fino. Fuente: Hospital de Niños Shriners, Unidad de Filadelfia.

Otras anomalías del dedo pulgar

Aunque la hipoplasia es la anomalía más común del dedo pulgar en los niños con FA, se reportaron otras anomalías. Por ejemplo, el pulgar puede poseer un hueso extra (una anomalía denominada “pulgar trifalángico”) o puede estar duplicado (una condición denominada “polidactilia preaxial”). Se desconoce la prevalencia exacta de estas anomalías poco frecuentes.

Pulgar trifalángico

Un pulgar trifalángico tiene una falange adicional que puede variar en tamaño y forma (Figura 9). La alineación y la longitud de este tipo de pulgar se deben monitorear durante el crecimiento. Una falange adicional que sea pequeña y tenga una forma normal puede tratarse sin cirugía; sin embargo, una falange pequeña en forma de cuña puede hacer que el pulgar se curve al crecer, por lo que se recomienda el tratamiento. Un hueso pequeño en forma de cuña puede extirparse con cirugía, y los ligamentos de los huesos remanentes pueden reconstruirse para formar una articulación funcional. Una falange grande en forma de cuña que hace que el pulgar se curve y se vuelva excesivamente largo no debe extirparse porque la inestabilidad de la articulación es común después de la cirugía. Una opción mejor es extirpar solo la parte en forma de cuña de la falange anormal y fusionar el resto con un hueso adyacente del pulgar. Este procedimiento vuelve a alinear el pulgar, acorta el pulgar alargado y elimina la articulación extra.

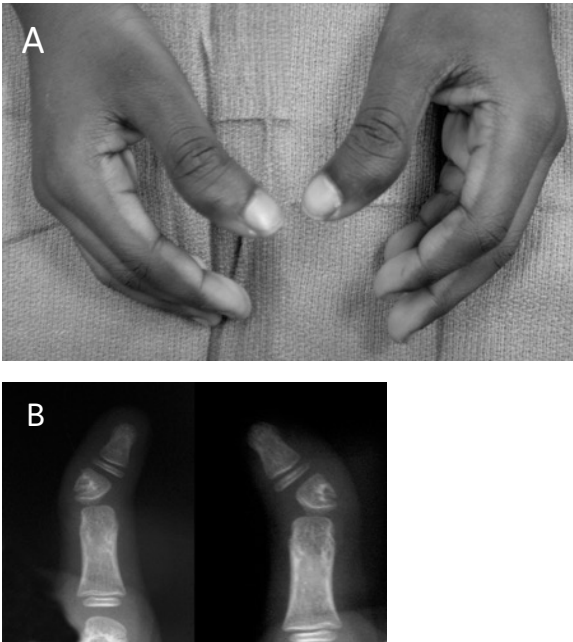


Figura 9. Niño de ocho años con pulgares trifalángicos. A) Aspecto clínico con leve angulación; B) Las radiografías muestran una falange extra de forma triangular que causa la angulación. Fuente: Hospital de Niños Shriners, Unidad de Filadelfia.

Polidactilia preaxial

La polidactilia preaxial, o duplicación del pulgar, consiste en una mano que tiene más de un pulgar. Los pulgares pueden ser parciales y aparecer fusionados, o pueden ser completos y estar separados entre sí. Las duplicaciones del pulgar tienen distintas clasificaciones dependiendo del grado de replicación del esqueleto (Tabla 3) [8, 9]. El tratamiento requiere la recuperación de partes de cada estructura duplicada, incluidos los huesos, las uñas, los tendones, los ligamentos, las articulaciones, los nervios y los vasos sanguíneos, para construir un pulgar correctamente alineado y funcional (Figura 10) [10]. Este procedimiento no siempre es sencillo y requiere una cuidadosa toma de decisiones intraoperatorias. Los tejidos blandos del pulgar amputado, incluidos la piel, la uña, los ligamentos y el músculo, deben utilizarse para aumentar el pulgar conservado. Para optimizar la función del pulgar, la superficie articular de la articulación puede requerir una realineación mediante una osteotomía y una modificación mediante el raspado del cartílago. Independientemente del tratamiento, el pulgar reconstruido puede ser más pequeño en comparación con un pulgar normal y, por lo general, carecerá de cierto movimiento.

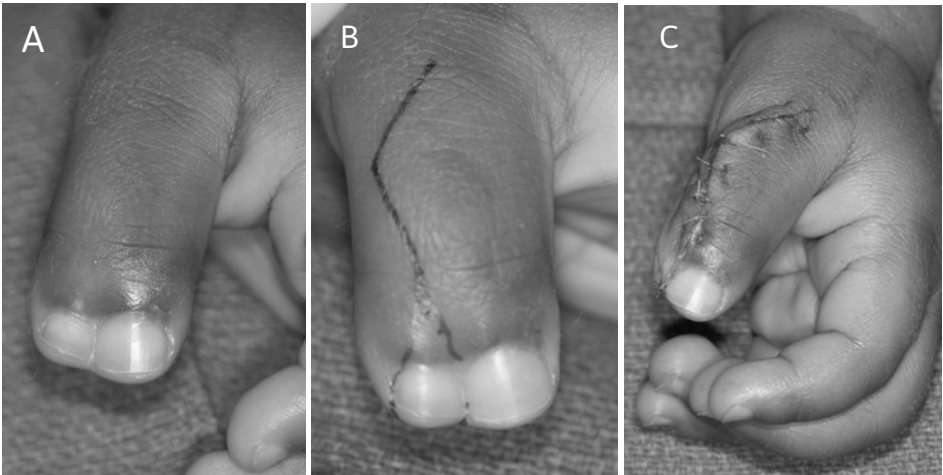


Figura 10. Niño de un año con un pulgar izquierdo duplicado. A) Presentación clínica; B) Incisión de la piel diseñada para incorporar partes del componente eliminado; C) Reconstitución quirúrgica utilizando los tejidos blandos del pulgar eliminado para aumentar el tamaño y la circunferencia del pulgar conservado. Fuente: Hospital de Niños Shriners, Unidad de Filadelfia.

Tabla 3. Clasificación de los pulgares duplicados.

Tipo	Elementos duplicados
I	Falange distal bífida (duplicación parcial del hueso en la punta del pulgar)
II	Falange distal duplicada (duplicación completa del hueso en la punta del pulgar)
III	Falange proximal bífida (duplicación parcial del hueso en el medio del pulgar)
IV	Falange proximal duplicada* (duplicación completa del hueso en el medio del pulgar)
V	Falange metacarpiana bífida (duplicación parcial del hueso que conecta el pulgar con la muñeca)
VI	Falange metacarpiana duplicada (duplicación completa del hueso que conecta el pulgar con la muñeca)
VII	Componente trifalángico (duplicación del pulgar con uno o ambos pulgares con una falange o hueso extra)

* El tipo más común de pulgar duplicado. Modificado de la referencia [9].

Deficiencia radial

La deficiencia radial es una condición esquelética en la que el radio se desarrolla de forma anormal. El radio puede ser ligeramente más pequeño que el promedio, considerablemente más pequeño o estar totalmente ausente. La gravedad de la deficiencia radial es variable y puede determinarse mediante radiografías y exámenes clínicos. La deficiencia radial se clasifica de la siguiente manera [11, 12]:

- **Deficiencias de tipo 0 y 1.** Son las formas más leves y se caracterizan por un acortamiento escaso o nulo del radio y una curvatura insignificante del cúbito. La mano puede estar ligeramente inclinada hacia el lado del pulgar del brazo, una condición conocida como desviación radial de la muñeca, y puede haber una hipoplasia sustancial del pulgar que requiere tratamiento.
- **Deficiencia de tipo 2.** Esta deficiencia se caracteriza por un radio en miniatura que presenta anomalías en el cartílago de crecimiento (la región del hueso responsable del alargamiento del hueso) y una desviación radial moderada de la muñeca.
- **Deficiencia de tipo 3.** Se trata de una ausencia parcial importante del radio (que suele afectar el extremo del hueso más cercano a la muñeca) y una desviación radial grave de la muñeca.
- **Deficiencia de tipo 4.** Es el tipo más común de deficiencia radial, caracterizado por la ausencia completa del radio; la mano tiende a desarrollarse perpendicularmente al antebrazo (Figura 11A y B). En los niños con FA, la ausencia completa del radio suele producirse junto con la ausencia del pulgar.



Figura 11. Niño de dos años con ausencia completa del radio (tipo 4). A) La radiografía revela la ausencia completa del radio; B) Mano perpendicular al antebrazo. Fuente: Hospital de Niños Shriners, Unidad de Filadelfia.

La maduración del radio tarda más de lo habitual en los pacientes con deficiencia radial; por tanto, la diferenciación entre la ausencia total y la parcial (tipos 3 y 4) no puede determinarse hasta que el niño tiene aproximadamente tres años de edad. Los diferentes tipos de deficiencias radiales se combinaron en un esquema de clasificación que incluye las demás anomalías en extremidades superiores que se asocian a la deficiencia radial, incluidas las anomalías del pulgar, el carpo y el antebrazo (Tabla 4).

Tabla 4. Clasificación de la deficiencia longitudinal radial.

Tipo	Pulgar	Carpo	Radio distal	Radio proximal
N	Hipopláxico o ausente	Normal	Normal	Normal
0	Hipopláxico o ausente	Ausencia, hipoplasia o coalición	Normal	Normal, sinostosis radiocubital o luxación congénita de la cabeza del radio
1	Hipopláxico o ausente	Ausencia, hipoplasia o coalición	>2 mm más corto que el cúbito	Normal, sinostosis radiocubital o luxación congénita de la cabeza del radio
2	Hipopláxico o ausente	Ausencia, hipoplasia o coalición	Hipoplasia	Hipoplasia
3	Hipopláxico o ausente	Ausencia, hipoplasia o coalición	Fisis ausente	Hipoplasia variable
4	Hipopláxico o ausente	Ausencia, hipoplasia o coalición	Ausente	Ausente

Modificado de las referencias [11] y [12].

Consecuencias funcionales de la deficiencia radial

El resultado de la deficiencia radial depende de la gravedad de la anomalía. En un paciente con una deficiencia de tipo 4, el húmero puede ser más corto de lo esperado y el codo puede no doblarse de manera correcta. Además, el antebrazo siempre será más corto porque el cúbito tiene aproximadamente el 60 % de la longitud normal al nacer y aún es corto incluso después de que el esqueleto haya crecido y madurado por completo [13]. El cúbito también se presentará engrosado y a menudo curvado hacia el radio ausente. En los casos de ausencia parcial o completa del radio, el antebrazo no podrá rotar, aunque puede producirse cierta rotación a través de la muñeca o los huesos del carpo. La muñeca puede estar desplazada en una forma variable hacia el radio deficiente, una condición que se conoce como desviación radial. Los huesos del carpo tendrán un retraso en su crecimiento, y el escafoides y el trapecio suelen estar ausentes o ser hipoplásicos. Los dedos índice y medio pueden ser rígidos y delgados, con un movimiento limitado, mientras que los dedos anular y meñique están menos afectados y suelen tener un mejor movimiento.

La arteria y el nervio radial suelen estar ausentes, aunque el nervio y la arteria cubital sean normales [13]. Un nervio mediano ampliado sustituye al nervio radial ausente y se comunica con su rama nerviosa dorsal, que se sitúa en el pliegue entre la muñeca y el antebrazo, para proporcionar sensibilidad al lado del pulgar de la mano. Es fundamental que los cirujanos conozcan la ubicación de la rama dorsal cuando operen el lado del pulgar de la muñeca.

Consideraciones sobre el tratamiento de la deficiencia radial

Los objetivos fundamentales del tratamiento son corregir la desviación radial de la muñeca para equilibrar la muñeca y el antebrazo manteniendo la amplitud de movimiento de la muñeca y los dedos. El tratamiento también debe intentar promover el crecimiento o el alargamiento del antebrazo y mejorar la función en general del brazo. Un radio ligeramente acortado (deficiencias de tipo 0 y 1) requiere estiramientos repetidos y, en ocasiones, una transferencia de tendón para equilibrar la muñeca. Estos tratamientos son relativamente sencillos. La ausencia parcial o completa del radio es más común (tipos 2, 3 y 4) y mucho más difícil de tratar porque la muñeca se desplazó hacia el lado del pulgar del brazo, con lo cual se acorta un antebrazo que ya es demasiado pequeño y los tendones flexores y extensores del antebrazo se colocan en un ángulo incómodo, lo que resulta en déficits funcionales. Los niños que tienen una deficiencia radial unilateral pueden compensar cualquier déficit funcional utilizando su extremidad no afectada y, por tanto, tienen un menor grado general de deterioro funcional en comparación con los niños que tienen una deficiencia radial bilateral. Las anomalías en los dedos y el pulgar, si están presentes, también requieren consideración durante la formulación de un plan de tratamiento, ya que los dedos rígidos y un pulgar deficiente dificultarán aún más la capacidad de pellizcar y agarrar.

Tratamientos no quirúrgicos para la deficiencia radial

El tratamiento inicial de la ausencia de radio debe comenzar poco después del nacimiento y consiste en estirar los tejidos blandos, incluidos los tendones, los ligamentos, la piel y los músculos. Este tratamiento suele realizarse tanto con un fisioterapeuta o un terapeuta ocupacional como con el cuidador. El terapeuta debe tener experiencia en intervenciones clínicas pediátricas para la mano. Los estiramientos deben realizarse en cada cambio de pañal y son una parte importante del plan de tratamiento general. Una férula puede ayudar a mantener la mano en una alineación recta y evitar que la mano se desarrolle perpendicularmente al antebrazo; sin embargo, la fabricación de una férula es difícil en un recién nacido con un antebrazo acortado porque las férulas tienden a caerse del brazo. Por tanto, este tratamiento suele posponerse hasta que el antebrazo sea lo suficientemente largo como para acomodar una férula. En ocasiones, la mano se desarrollará en posición perpendicular a pesar de los tratamientos de estiramiento y entablillado.

Tratamiento quirúrgico de la deficiencia radial

El tratamiento quirúrgico de las deficiencias de los tipos 2, 3 y 4 consiste en mover y centrar la muñeca sobre el extremo del cúbito, que es el único hueso importante remanente en el antebrazo. Este procedimiento se conoce como “centralización” o “radialización”, dependiendo de la posición exacta en la que se coloque la muñeca, y sigue siendo el tratamiento estándar para volver a alinear la muñeca [14, 15]. La centralización consiste en liberar y reorganizar los músculos y tendones tensos de la muñeca y colocar la mano sobre el extremo del cúbito (Figura 12).



Figura 12. La centralización quirúrgica requiere colocar la muñeca sobre el cúbito para volver a alinear el carpo sobre el cúbito distal. Fuente: Hospital de Niños Shriners, Unidad de Filadelfia.

A continuación, se desplaza un extremo del tendón funcional desde su lugar de fijación original hasta la muñeca para reequilibrar las fuerzas que actúan sobre la muñeca, un procedimiento conocido como transferencia del tendón. Si el cúbito se ha curvado hasta un ángulo de 30 grados o más, debe enderezarse mediante un procedimiento denominado osteotomía en cuña en el momento de la cirugía. Una vez finalizada la cirugía, la muñeca se mantiene en posición mediante un alambre resistente (Figura 13), que puede retirarse entre 8 y 12 semanas después de la cirugía, aunque algunos cirujanos prefieren dejar el alambre colocado el mayor tiempo posible. Una vez retirado el alambre, debe utilizarse una férula durante al menos 4 a 6 semanas. La férula puede retirarse para realizar ejercicios de fisioterapia, pero la mayoría de los cirujanos recomiendan llevarla para dormir hasta que el niño haya dejado de crecer.



Figura 13. La centralización se mantiene mediante la colocación de un cable resistente a través de la muñeca. Fuente: Hospital de Niños Shriners, Unidad de Filadelfia.

La centralización suele realizarse cuando el niño tiene aproximadamente un año de edad. La corrección inicial suele ser sorprendente; sin embargo, los resultados son imprevisibles y, por desgracia, son frecuentes las recidivas y las complicaciones. Además, no todos los niños son candidatos a la centralización. El cuidador y el cirujano deben recordar que “la función triunfa sobre la forma”, y muchos niños se desenvuelven bastante bien a pesar de tener la muñeca desviada. Estos niños suelen tener un dedo meñique móvil y hábil junto con un dedo índice

rígido, y son más capaces de pellizcar y agarrar utilizando la palma de la mano y los dedos del lado externo de la mano, lo que se conoce como patrón de agarre cubital. Enderezar la muñeca en estos casos, movería el lado externo y los dedos hacia abajo e impediría que el niño se acerque a los objetos con este lado de la mano. Por tanto, el enderezamiento puede ser perjudicial para la función en general y la independencia del niño.

En un esfuerzo por mantener el movimiento y obtener una corrección parcial de la desviación radial, el cirujano puede considerar útil utilizar un colgajo de piel y liberación de tejido blando para evitar ingresar en la articulación y poner en peligro el crecimiento y el movimiento [16]. Se reportaron altos índices de satisfacción y puntuaciones de funcionalidad, aunque el antebrazo siga angulado después de la cirugía. Esta técnica implica un colgajo bilobulado para transponer el exceso de tejido blando del lado cubital al lado radial de la muñeca (Figura 14). Se liberan todas las bandas fasciales tensas subyacentes y se cortan o transfieren los flexores de la muñeca con una fuerza de desviación puramente radial. La articulación cúbitocarpiana no se abre y no se realiza una centralización formal. Se realiza una osteotomía cubital concomitante si la angulación supera los 30 grados.



Figura 14. Procedimiento de liberación de tejidos blandos y colgajo de piel. A) Diseño del colgajo bilobulado para transponer la piel dorsal al lado radial de la muñeca y el exceso de piel del lado cubital al dorso de la muñeca para añadir dermodesis; B) Injerto del colgajo y cierre tras la transposición de los colgajos dorsal y cubital. Fuente: Hospital de Niños Shriners, Unidad de Filadelfia.

Contraindicaciones de la cirugía

Las deformidades leves con un apoyo adecuado de la mano (tipo 0 o 1) no requieren cirugía. La cirugía tampoco se aconseja en los niños con capacidad limitada para doblar el codo. En estos niños, la desviación radial de la muñeca permite que la mano llegue a la boca y enderezar la muñeca perjudicaría tareas importantes como comer y llegar a la cara.

Tratamientos alternativos para la desviación radial recurrente

En los casos graves, la desviación radial no puede enderezarse y son necesarias medidas alternativas. Las opciones quirúrgicas incluyen la extirpación de una parte de los huesos de la muñeca mediante un procedimiento denominado carpectomía, el afeitado de parte del hueso del extremo del cúbito de la muñeca o la aplicación de un dispositivo denominado "fijador externo" antes de la centralización. Un fijador externo estira los tejidos blandos (incluidos los tendones, ligamentos, piel y músculos) antes de la centralización y facilita la corrección de la desviación radial [17-19]. El fijador puede ser unilateral con clavijas o multiplanar anillado con alambres (Figura 15).

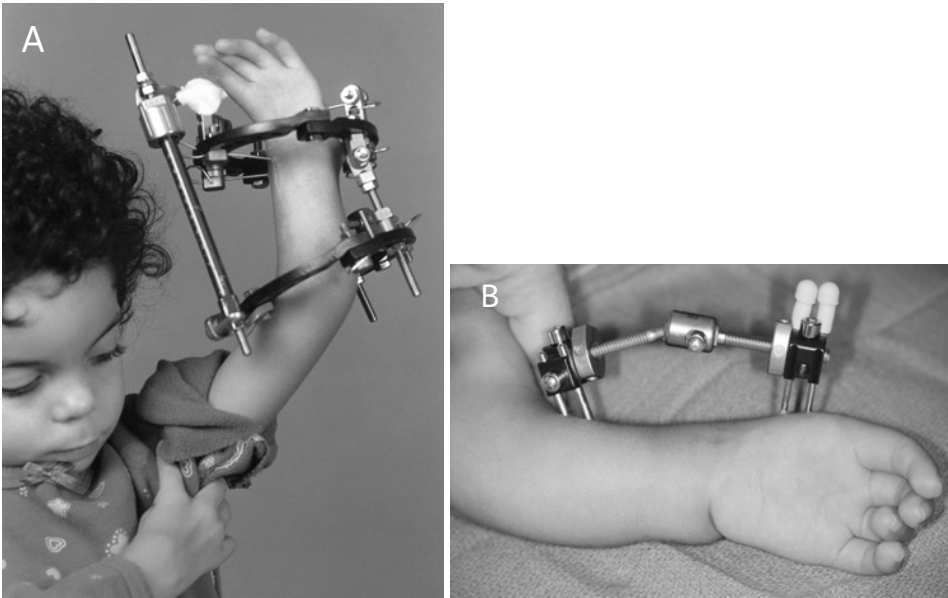


Figura 15. La deficiencia radial con deformidad rígida se trata con una distracción preliminar del tejido blando. A) Dispositivo uniplanar a lo largo del lado radial del antebrazo; B) Dispositivo multiplanar para el control adicional de la mano y el antebrazo. Fuente: Hospital de Niños Shriners, Unidad de Filadelfia.

Se propusieron otras numerosas modificaciones técnicas para mantener la alineación de la posición de la muñeca. Entre ellas se encuentran la sobrecorrección de la desviación de la radiación, las transferencias tendinosas para corregir la alineación, la fijación prolongada del alambre tras la centralización (dejando el alambre en su lugar durante

más tiempo que las típicas 8 a 12 semanas) y la transferencia microvascular del dedo del pie libre. La sobrecorrección de la desviación radial requiere la colocación de la mano del paciente ligeramente descentrada en la desviación cubital para ayudar a prevenir la reaparición de la desviación radial. La transferencia microvascular del dedo del pie libre consiste en trasplantar uno de los segundos dedos del pie (sin su piel, pero con sus arterias y venas intactas) al lado del pulgar de la muñeca para proporcionar un apoyo adicional (Figura 16). En un estudio de los resultados de este procedimiento durante un período de 8 años, se constató que los pacientes tendían a mejorar el movimiento de la muñeca y a limitar las recidivas [20]. Sin embargo, se trata de una operación exigente desde el punto de vista técnico y las complicaciones son frecuentes.

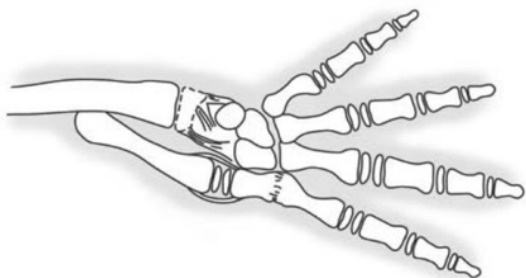


Figura 16. Esquema de la transferencia de la punta del pie libre para apoyar el lado radial de la muñeca. La falange proximal del dedo se fusiona con la base del segundo metacarpiano y el metatarsiano proximal se fija al lado del cúbito distal. Reproducido con autorización [21].

Resultados del tratamiento para la corrección de la desviación radial

Lamentablemente, no existe ningún método de tratamiento que corrija de forma permanente y acorde con la desviación radial, equilibre la muñeca y permita el crecimiento continuado del antebrazo [14, 15]. La recurrencia puede resultar frustrante para el niño, los padres y el cirujano (Figura 17). Mantener la muñeca en el extremo del cúbito sin sacrificar la movilidad de la muñeca o impedir el crecimiento del antebrazo sigue siendo una enorme tarea. Son muchos los factores que contribuyen a la recidiva, como la incapacidad de obtener una corrección completa en la cirugía, la liberación inadecuada de la tensión en los tejidos blandos y el fracaso a la hora de equilibrar las fuerzas que actúan sobre la muñeca. La fijación prolongada con alambre y el uso de una férula pueden ayudar a minimizar las recidivas. En algunos niños, existe una tendencia natural a que el antebrazo y la mano acortados se desvíen en dirección radial para el uso de la mano. Afortunadamente, la recidiva no siempre se asocia a una pérdida de función. Aunque los pacientes con desviación radial grave pueden tener limitaciones en su rango de movimiento y fuerza, en los estudios a largo plazo se descubrió que se desenvuelven de forma independiente y participan en un número elevado de actividades que es comparable al de los niños con deformidades menos graves [22-25].



Figura 17. Niña de 11 años con desviación radial recurrente tras una centralización en su infancia. Fuente: Hospital de Niños Shriners, Unidad de Filadelfia.

En un estudio de 2017, se examinó el resultado a largo plazo del tratamiento quirúrgico o no quirúrgico de los niños con deficiencia radial [26]. Los pacientes no quirúrgicos tenían la mayor desviación radial y angulación del antebrazo. La liberación de los tejidos blandos y el colgajo bilobulado disminuyeron la desviación radial sin causar fusión diafisioepifisaria y mantuvieron un buen movimiento de la muñeca. La fijación externa y la centralización o radialización subsiguientes lograron la mejor corrección angular, pero provocaron la disminución del movimiento de la muñeca y acortaron la longitud cubital. La transferencia microvascular del dedo del pie que conectaba el cúbito distal al carpo dio como resultado el mejor movimiento manteniendo al mismo tiempo una buena longitud cubital.

El manejo de la deformidad recidivante debe personalizarse en función de cada paciente y de las características específicas de su deformidad. Del mismo modo, aún no se ha delineado la indicación del alargamiento del antebrazo para superar el problema inherente de un antebrazo acortado. La cirugía de alargamiento se ofrece a los pacientes y familias interesados en corregir la deformidad y dispuestos a cumplir con una recuperación larga y ardua. El procedimiento, denominado distracción osteogénica, consiste en inducir el crecimiento de hueso nuevo, normalmente tirando del hueso de forma controlada mediante un fijador externo (Figura 18). El alargamiento es una forma

sofisticada de tratamiento que introduce complicaciones adicionales como la infección en los lugares de inserción del fijador externo, la fractura del hueso regenerado y la rigidez de los dedos. Estas complicaciones deben discutirse antes de la cirugía. El alargamiento del antebrazo es un proceso laborioso y puede requerir que el dispositivo permanezca en su lugar durante largos períodos de tiempo, a veces hasta un año. En general, los niños con acortamiento unilateral del antebrazo tienden a sentirse molestos por la asimetría entre los antebrazos y requieren el alargamiento con más frecuencia que los niños con antebrazos acortados bilateralmente, que tienen simetría entre los brazos.

En última instancia, se puede contemplar la fusión de la articulación entre la muñeca y el cúbito en determinados casos para mantener la muñeca recta [27]. La fusión de la muñeca da lugar a una muñeca permanentemente rígida y recta. Antes de este procedimiento, es obligatorio evaluar con atención el uso de la mano y el movimiento compensatorio. Una evaluación funcional realizada por un fisioterapeuta es una valiosa herramienta preoperatoria. Se deben tomar medidas minuciosas para garantizar que la fusión de la muñeca no provoque una pérdida de función.



Figura 18. Alargamiento bilateral del antebrazo mediante un fijador externo.

Fuente: Hospital de Niños Shriners, Unidad de Filadelfia.



Resumen

Las anomalías del esqueleto de las extremidades superiores, como las deficiencias del pulgar y del radio, son comunes en los pacientes con anemia de Fanconi (FA). La evaluación de las anomalías esqueléticas suele preceder al diagnóstico de la FA y puede utilizarse como criterio para una evaluación adicional durante el diagnóstico de la enfermedad. Las deficiencias hipoplásicas del pulgar, de leves a graves, pueden requerir una intervención quirúrgica dependiendo de la gravedad de la anomalía y de otros factores específicos del paciente. Las deficiencias radiales son variables y se caracterizan por un radio que puede ser más pequeño que el radio promedio o estar totalmente ausente. El tratamiento de las anomalías radiales va desde el estiramiento de los tejidos blandos para los casos leves hasta la intervención quirúrgica para los casos más graves. Los objetivos del tratamiento son corregir la desviación radial y, al mismo tiempo, promover el alargamiento del antebrazo y mejorar la función del brazo en general. El tratamiento de las anomalías radiales, independientemente de la modalidad utilizada, puede no ser permanente y es posible que se repita.

El Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi reconoce las siguientes contribuciones de autores a la quinta edición:

Scott H. Kozin, MD*
Roger Cornwall, MD
Ann Van Heest, MD

* *Presidente del Comité del Capítulo*

Referencias

1. Alter, B.P. and P.S. Rosenberg, *VACTERL-H association and Fanconi anemia*. Mol Syndromol, 2013. 4(1-2): p. 87-93.
2. Lister, G., *Reconstruction of the hypoplastic thumb*. Clin Orthop Relat Res, 1985(195): p. 52-65.
3. Kozin, S.H., et al., *Index finger pollicization for congenital aplasia or hypoplasia of the thumb*. J Hand Surg Am, 1992. 17(5): p. 880-4.

4. Manske, P.R., H.R. McCarroll, Jr., and M. James, *Type III-A hypoplastic thumb*. J Hand Surg Am, 1995. 20(2): p. 246-53.
5. Graham, T.J. and D.S. Louis, *A comprehensive approach to surgical management of the type IIIA hypoplastic thumb*. J Hand Surg Am, 1998. 23(1): p. 3-13.
6. Clark, D.I., J. Chell, and T.R. Davis, *Pollicisation of the index finger. A 27-year follow-up study*. J Bone Joint Surg Br, 1998. 80(4): p. 631-5.
7. Kozin, S.H., *Pollicization: the concept, technical details, and outcome*. Clin Orthop Surg, 2012. 4(1): p. 18-35.
8. Cohen, M.S., *Thumb duplication*. Hand Clin, 1998. 14(1): p. 17-27.
9. Wassel, H.D., *The results of surgery for polydactyly of the thumb. A review*. Clin Orthop Relat Res, 1969. 64: p. 175-93.
10. Dobyns, J.H., P.R. Lipscomb, and W.P. Cooney, *Management of thumb duplication*. Clin Orthop Relat Res, 1985. 195: p. 26-44.
11. James, M.A., H.R. McCarroll, Jr., and P.R. Manske, *The spectrum of radial longitudinal deficiency: a modified classification*. J Hand Surg Am, 1999. 24(6): p. 1145-55.
12. Bayne, L.G. and M.S. Klug, *Long-term review of the surgical treatment of radial deficiencies*. J Hand Surg Am, 1987. 12(2): p. 169-79.
13. Heikel, H.V., *Aplasia and hypoplasia of the radius: studies on 64 cases and on epiphyseal transplantation in rabbits with the imitated defect*. Acta Orthop Scand Suppl, 1959. 39: p. 1-155.
14. Bora, F.W., Jr., et al., *Radial club-hand deformity. Long-term follow-up*. J Bone Joint Surg Am, 1981. 63(5): p. 741-5.
15. Damore, E., et al., *The recurrence of deformity after surgical centralization for radial clubhand*. J Hand Surg Am, 2000. 25(4): p. 745-51.
16. Vuillermin, C., et al., *Soft tissue release and bilobed flap for severe radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Am, 2015. 40(5): p. 894-9.
17. Goldfarb, C.A., et al., *Soft-tissue distraction with a ring external fixator before centralization for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Am, 2006. 31(6): p. 952-9.
18. Nanchahal, J. and M.A. Tonkin, *Pre-operative distraction lengthening for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Br, 1996. 21(1): p. 103-7.
19. Taghinia, A.H., A.A. Al-Sheikh, and J. Upton, *Preoperative soft-tissue distraction for radial longitudinal deficiency: an analysis of indications and outcomes*. Plast Reconstr Surg, 2007. 120(5): p. 1305-12; discussion 1313-4.
20. Vilkki, S.K., *Distraction and microvascular epiphysis transfer for radial club hand*. J Hand Surg Br, 1998. 23(4): p. 445-52.
21. Kozin, S.H., *Congenital Anomalies*. Hand Surgery Update, ed. T.E. Trumble and J.E. Budoff. 2007: American Society for Surgery of the Hand.
22. Goldfarb, C.A., et al., *Functional outcome after centralization for radius dysplasia*. J Hand Surg Am, 2002. 27(1): p. 118-24.
23. Holtslag, I., et al., *Long-term functional outcome of patients with longitudinal radial deficiency: cross-sectional evaluation of function, activity and participation*. Disabil Rehabil, 2013. 35(16): p. 1401-7.
24. Dana, C., et al., *Recurrence of radial bowing after soft tissue distraction and subsequent radialization for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Am, 2012. 37(10): p. 2082-7.

25. Kotwal, P.P., M.K. Varshney, and A. Soral, *Comparison of surgical treatment and nonoperative management for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Eur Vol, 2012. 37(2): p. 161-9.
26. Murphy, G.R.F., et al., *Correction of "wrist" deformity in radial dysplasia: A systematic review and meta-analysis*. J Bone Joint Surg Am, 2017. 99(24): p. 2120-26.
27. Pike, J.M., et al., *Ulnocarpal epiphyseal arthrodesis for recurrent deformity after centralization for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Am, 2010. 35(11): p. 1755-61.
28. Bradbury, E., *Psychological issues for children and their parents.*, in *Congenital Malformations of the Hand and Forearm*, D. Buck-Gramcko, Editor. 1998, Churchill Livingstone: London. p. 48-56.

Capítulo 13

Guía breve para el manejo clínico de pacientes con anemia de Fanconi

Introducción

Este capítulo, una breve guía clínica, es un compendio de información que se proporciona en todos los demás capítulos de este libro. No es global ni debe reemplazar la lectura de la información completa que se brinda en otros capítulos. Muchas de las pruebas y los procedimientos que se mencionan en este capítulo no serán apropiados para cada paciente en particular, y esta guía breve tampoco presenta una lista exhaustiva de las posibles pruebas o de los posibles tratamientos a los que cada paciente con FA podría o debería someterse. Más bien, debe usarse a criterio del médico del paciente y debe personalizarse según las necesidades del paciente y su familia.

La breve guía abarca las siguientes áreas:

- Diagnóstico de la FA
- Manejo clínico general
- Insuficiencia de la médula ósea y trasplante de células hematopoyéticas
- Salud reproductiva and ginecológico cáncer
- Terapia, diagnóstico y prevención contra el cáncer de cabeza y cuello
- El paciente adulto con FA y la transición del manejo clínico

Diagnóstico de la anemia de Fanconi

Debe utilizarse lo siguiente como criterio para realizar pruebas de diagnóstico para la anemia de Fanconi (FA) (consulte el Capítulo 2):

- Todos los niños con múltiples anomalías anatómicas, en especial los que se agrupan con el acrónimo PHENOS (pigmentación de la piel, cabeza pequeña, ojos pequeños, sistema nervioso, otología y baja estatura) y aquellos descritos en la asociación VACTERL-H (vertebral, anal, cardíaco, fístula traqueo-esofágica, atresia esofágica, renal, extremidad superior e hidrocefalia).
- Todos los niños y adultos con anemia aplásica.
- Todos los pacientes con obtención de 3q en la evaluación citogenética.
- Todos los hermanos de los pacientes con FA, independientemente de si muestran signos o síntomas físicos, deben ser evaluados para descartar FA y determinar si son hermanos donantes compatibles para el trasplante de células hematopoyéticas (HCT).
- Los adultos jóvenes que se presentan en edades atípicas por tumores malignos específicos, incluido el carcinoma escamocelular (SCC) de cabeza y cuello o región anogenital.
- Los individuos con gran toxicidad después del tratamiento con quimioterapéuticos comúnmente utilizados para tratar cánceres como la leucemia mieloide y SCC de cabeza y cuello o SCC anogenital.

Pruebas de laboratorio para anemia de Fanconi

Los médicos que sospechan que un paciente puede tener FA deben derivarlo a un hematólogo o genetista clínico o asesor genético que pueda coordinar una prueba de diagnóstico (consulte el Capítulo 2 para obtener las pautas completas para las pruebas).

Toda persona con sospecha de FA debe evaluarse mediante una prueba de fragilidad cromosómica de linfocitos de sangre con diepoxibutano (DEB) o mitomicina C (MMC). La prueba con DEB/MMC debe realizarse en un laboratorio clínicamente certificado que tiene experiencia en la pruebas de diagnóstico de FA.

Si los resultados de la prueba de diagnóstico de linfocitos de sangre dan negativo, no se necesitan más pruebas, a menos que haya una sospecha clínica fuerte. Si el resultado es negativo, o dudoso, los fibroblastos de la piel pueden usarse para otra prueba de fragilidad cromosómica. Además, pueden realizarse pruebas moleculares para otros síndromes de inestabilidad cromosómica o reparación del ADN.

Si la prueba de fragilidad cromosómica es positiva, se debe realizar un panel génico específico de la FA y un análisis de eliminación/duplicación. Si los resultados de esta prueba son negativas, se puede realizar una secuenciación del genoma completo o exoma completo.

Manejo clínico general

La anemia de Fanconi (FA) lleva a numerosas complicaciones corporales que requieren enfoques de manejo clínico específicos. Esta sección brinda una descripción general de las pautas para monitorear y tratar los sistemas corporales incluidos en los capítulos de esta guía.

Atención audiológica

Los pacientes con FA deben ser examinados por un otorrinolaringólogo en el momento del diagnóstico con el fin de evaluar una posible pérdida de la audición o anomalías estructurales de los tímpanos o los huesos del oído medio. Si el paciente tiene anomalías estructurales, el otorrinolaringólogo puede considerar una posible intervención quirúrgica para mejorar la audición (consulte el Capítulo 11).

Un audiólogo debe evaluar al paciente en el momento del diagnóstico para determinar si sería útil un sistema de amplificación si se documenta pérdida de la audición. Estos sistemas se pueden utilizar en niños desde los 4 meses de edad. El audiólogo puede ayudar a la familia a organizar la terapia del habla y del lenguaje, si resulta necesario, y también debe comunicarse con el distrito escolar del paciente para solicitar información sobre los servicios de intervención temprana.

Si un paciente con FA recibe medicamentos potencialmente ototóxicos (es decir, que pueden dañar la audición), como ciertos antibióticos intravenosos o medicamentos para quimioterapia utilizados durante el trasplante de células hematopoyéticas (HCT), la función auditiva del paciente debe monitorearse con series de audiogramas.

Atención dermatológica

Un dermatólogo debe examinar a los pacientes con nevos sospechosos u otras lesiones anormales de la piel (consulte el Capítulo 8). Todos los pacientes con FA deben limitar la exposición al sol y usar protector solar para reducir el riesgo de contraer cáncer de piel. Los pacientes que reciben un HCT deben limitar la exposición al sol y reducir el riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped crónica cutánea.

Atención endocrina

Muchos niños y adultos con FA tienen problemas endocrinos, ya sea deficiencia de la hormona del crecimiento, hipotiroidismo, retraso de la pubertad o diabetes (consulte el Capítulo 10). Para garantizar una atención óptima, el paciente debe consultar con un endocrinólogo o pediatra endocrinólogo.

En el momento del diagnóstico y anualmente, cada paciente con FA debe recibir una evaluación endocrina inicial exhaustiva para monitorear lo siguiente:

- **Crecimiento.** Deben identificarse las causas nutricionales y médicas del crecimiento deficiente lo antes posible para recibir el tratamiento óptimo. Se debe realizar un

seguimiento clínico del crecimiento en niños con FA. La altura, que se determina con un estadiómetro, debe trazarse en una tabla de crecimiento al menos una vez al año.

- **Pubertad.** El inicio de la pubertad, que a menudo se retrasa en personas con FA, debe evaluarse al menos mediante exámenes físicos anuales con el fin de estudiar el estadio y la progresión. Después de los 12 años, las concentraciones de hormonas en la pubertad deben obtenerse como mínimo cada dos años según sea necesario para evaluar la progresión puberal.
- **Tolerancia a la glucosa.** Debe obtenerse una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) de 2 horas con niveles de insulina y repetirse según lo determine el endocrinólogo.
- **Dieta y ejercicio.** Todas las personas diagnosticadas con FA deben hacer ejercicio regularmente y llevar una dieta saludable que proporcione las calorías adecuadas y siga las pautas de la Asociación Americana de la Diabetes. Se deben evitar los dulces concentrados.

Atención gastrointestinal

Los pacientes con inquietudes hepáticas o gastrointestinales deben ser atendidos por un gastroenterólogo. Varios pacientes con FA tienen síntomas gastrointestinales, como ingesta oral deficiente, náuseas, dolor abdominal o diarrea que causan un retraso del crecimiento. Estos problemas pueden influir en la nutrición o calidad de vida en pacientes con FA. Durante las visitas clínicas de rutina, los médicos deben preguntar a los pacientes y a sus familias sobre los síntomas gastrointestinales, ya que los pacientes a menudo no revelan estas preocupaciones de propia voluntad (consulte el Capítulo 9). Las complicaciones hepáticas de los andrógenos también son una preocupación en los pacientes con FA. Las enzimas hepáticas deben monitorearse cada 3 a 6 meses en pacientes que reciben andrógenos, y se recomienda una ecografía de hígado cada 6 a 12 meses.

Anomalías de la mano y del brazo

Un cirujano ortopédico con experiencia específica en anomalías congénitas en las extremidades debe evaluar a los pacientes con anomalías en la mano o el brazo en el momento del diagnóstico. Es muy importante que el cirujano posea un "Certificado con especialidad en cirugía de mano". La derivación temprana del paciente a un especialista en ortopedia de extremidades superiores es importante para obtener el mejor resultado funcional y cosmético posible para las anomalías del brazo y del pulgar que son comunes en la FA.

Cuidado bucal

Un dentista que conoce muy bien los riesgos de carcinoma escamocelular de cabeza y cuello en la FA debe realizar exámenes bucales regularmente al menos cada seis meses a los pacientes con FA. El examen debe incluir una detección exhaustiva para detectar un posible cáncer bucal. Las radiografías dentales digitales brindan una exposición limitada a la radiación y, probablemente, sean necesarias para detectar cavidades bucales y diagnosticar enfermedades de las encías y los huesos que no se pueden detectar mediante una inspección visual. No obstante, como los pacientes con FA son más sensibles a la radiación, el uso de rayos X dentales debe limitarse tanto como sea posible.

Otros procedimientos dentales (p. ej., aparatos de ortodoncia) deben analizarse con el hematólogo en FA. La insuficiencia de la médula ósea (BMF) contribuye a la aparición de problemas significativos de salud bucal, como el aumento de las infecciones bacterianas, víricas y fúngicas. El cuidado bucal es fundamental para el tratamiento y manejo de complicaciones bucales para pacientes con FA tanto antes como después del HCT. Los pacientes con FA no deben someterse a una limpieza dental, extracción u otros procedimientos invasivos después de un HCT hasta que el sistema inmunológico se haya recuperado. Si se necesita atención urgente, posiblemente se necesiten cuidados paliativos (consulte el Capítulo 6).

Polifarmacia

Los pacientes con FA a menudo toman diferentes medicamentos recetados de forma simultánea a lo largo de su vida. La participación de muchos subespecialistas presenta el riesgo de que los medicamentos recetados por un médico interactúen de forma adversa con aquellos recetados por otro médico o que el uso de medicamentos de venta libre puede interactuar de forma adversa con los medicamentos recetados. Es muy importante que todos los subespecialistas se comuniquen con el médico de cabecera o hematólogo para coordinar la atención. El paciente debe informar todos los medicamentos recetados y de venta libre, suplementos dietéticos y agentes homeopáticos que se utilizan al médico de cabecera y a los subespecialistas.

Salud esquelética

El trasplante de células hematopoyéticas puede aumentar el riesgo de contraer osteoporosis/osteopenia en los pacientes independientemente del diagnóstico subyacente. Antes del trasplante, se recomienda que los pacientes con FA se realicen un examen para detectar la densidad ósea (escaneo DXA) a los 14 años, con seguimiento según sea necesario. En el caso de los pacientes que se han sometido a un trasplante, se debe obtener un escaneo DXA un año después del trasplante, con un monitoreo continuo según se requiera. Independientemente del trasplante, la menopausia precoz es un factor de alto riesgo para la masa ósea reducida y los expertos en ginecología que tratan a pacientes mujeres adultas con FA recomiendan un monitoreo cuidadoso de la salud ósea. El tratamiento a largo plazo con corticosteroides también aumenta el riesgo de osteoporosis/osteopenia tanto en pacientes hombres como mujeres con FA.

Insuficiencia de la médula ósea

La mayoría de los pacientes con anemia de Fanconi (FA) desarrollarán insuficiencia de la médula ósea (BMF); sin embargo, la edad de aparición puede ser muy variable, incluso entre los hermanos afectados. Sin embargo, la ausencia de BMF no excluye el diagnóstico de la FA. Un hematólogo con experiencia en FA debe monitorear a todos los pacientes con FA, independientemente de si el paciente presenta afectación de la médula ósea. En el Capítulo 3 se brinda un resumen detallado para el monitoreo clínico del BMF en pacientes con FA.

Trasplante de células hematopoyéticas

Actualmente, el trasplante de células hematopoyéticas (HCT) es la única terapia disponible para curar a pacientes con FA de aplasia medular y para prevenir la progresión del síndrome mielodisplásico (MDS) o leucemia mieloide aguda (AML).

Precauciones previas al trasplante para pacientes con anemia de Fanconi

El diagnóstico de FA debe confirmarse antes de realizar el HCT. Si el donante es pariente del paciente, debe evaluarse para descartar la posibilidad de FA. El médico debe dedicar el tiempo suficiente para analizar las opciones de maternidad con el paciente y la familia antes del HCT, ya que el procedimiento puede afectar la futura fertilidad.

Atención después del trasplante

La Tabla 2 del Capítulo 3 proporciona un programa integral de los exámenes de seguimiento a largo plazo necesarios para los pacientes con FA después de un HCT. Los planes de atención a largo plazo deben personalizarse según las necesidades específicas de cada paciente con FA bajo la supervisión de un equipo de atención a largo plazo conformado por el médico del HCT, un hematólogo principal y un equipo de especialistas multidisciplinario. Se deben monitorear las complicaciones tempranas, como la enfermedad del injerto contra el huésped (GvHD), el rechazo del injerto, la toxicidad orgánica y las infecciones. Se deben monitorear los hemogramas y las enzimas hepáticas anormales. Desde el inicio, se deben realizar pruebas para detectar virus. Deben monitorearse las complicaciones tardías e incluir GvHD crónica, toxicidad orgánica (es decir, cardíaca, pulmonar, renal), endocrinopatías (es decir, diabetes, hipotiroidismo, disfunción gonadal, crecimiento deficiente), osteoporosis, necrosis avascular, infertilidad y cáncer.

La mayoría de los centros de trasplante esperan que los pacientes permanezcan cerca del centro durante como mínimo 100 días, tiempo durante el cual el paciente tiene mayor riesgo de desarrollar complicaciones inmunológicas (es decir, rechazo del injerto, GvHD e infecciones oportunistas) asociadas con el HCT. Los pacientes con FA deben analizarse para detectar reconstitución inmune una vez al año después del HCT. El médico de cabecera debe determinar el momento exacto de las vacunas con el médico de trasplantes del paciente. Todos los pacientes y sus familiares convivientes deben recibir una inyección intramuscular de la vacuna contra la influenza todos los años. Después del HCT, el hematólogo del paciente determinará la frecuencia de los hemogramas y de los análisis de médula ósea (consulte el Capítulo 3).

Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda

Los pacientes con FA tienen un alto riesgo de desarrollar MDS y AML, por lo que necesitan un monitoreo minucioso para evaluar su posible aparición. El examen en serie de la médula y el análisis citogenético deben realizarse anualmente en los pacientes que no se sometieron a un HCT para identificar la evolución clonal a MDS o AML. No hay una terapia estándar para los pacientes con FA con MDS o AML. Las opciones terapéuticas incluyen el HCT con o sin quimioterapia de inducción previa.

Trasplante de células hematopoyéticas en pacientes adultos con anemia de Fanconi

En los pacientes con FA, el HCT da los mejores resultados cuando se realiza en la primera década de vida y antes de la aparición de tumores malignos mieloides, tumores sólidos o transfusiones. Sin embargo, cada vez más pacientes adultos con FA se someten a trasplantes, lo que es posible gracias a avances como los esquemas de citorreducción de la intensidad y de los métodos de reducción de células T diseñados para disminuir la incidencia de la GvHD. Hasta la fecha, no hay ensayos publicados sobre el trasplante de FA en adultos; sin embargo, poco a poco se van obteniendo datos. Recientemente, se publicó un análisis retrospectivo multicéntrico de 199 pacientes adultos con FA trasplantados entre 1991 y 2014 [1]. La mortalidad sin recaída a los 96 meses fue del 56 % con una supervivencia general del 34 %, que mejoró con los trasplantes más recientes.

Salud reproductiva

Las pacientes mujeres con FA son susceptibles a una serie de problemas ginecológicos, como anomalías estructurales, retraso de la pubertad, disminución de la fertilidad, menopausia precoz y un alto riesgo de carcinoma escamocelular (SCC) del tracto genital inferior, que incluye el cáncer de cuello uterino, vaginal, vulvar y anal. Los pacientes masculinos con FA pueden presentar numerosas anomalías estructurales del aparato reproductor y un recuento de espermatozoides extremadamente bajo que afecta la fertilidad.

Cáncer ginecológico

Son esenciales la prevención, la vigilancia y el tratamiento adecuados del carcinoma escamocelular anogenital en las pacientes mujeres con FA. A partir de los 13 años, las pacientes mujeres con FA deben someterse a exámenes anuales realizados por un ginecólogo para un examen visual de los genitales externos. Una vez que sean sexualmente activas, o a los 18 años, las pacientes mujeres con FA deben someterse a exámenes ginecológicos anuales completos con pruebas de citología cervical. Los expertos clínicos recomiendan las pruebas de detección del cáncer ginecológico cada 6 a 12 meses porque las lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) pueden evolucionar rápidamente hacia el cáncer. La anoscopia y la prueba de Papanicolaou anal pueden considerarse en pacientes mujeres con FA que presentan enfermedad vulvar.

Al igual que en la población general, la colposcopia es adecuada en caso de citología anormal o de lesiones sospechosas observadas en la exploración. Se debe realizar una biopsia de las lesiones sospechosas del tracto genital. Las pacientes mujeres diagnosticadas con un carcinoma escamocelular anogenital deben derivarse de inmediato a un oncólogo ginecológico. La derivación temprana puede permitir el tratamiento quirúrgico del cáncer, evitando así los riesgos asociados a la quimioterapia o la radiación para las pacientes con FA (consulte el Capítulo 7 para obtener las pautas completas sobre el cáncer ginecológico).

Vacunación contra el virus del papiloma humano

Se recomienda a los pacientes con FA seguir las pautas actuales de los Centros para el control y la prevención de enfermedades de los EE. UU., que recomiendan la vacunación rutinaria contra el VPH tanto para las mujeres como para los hombres. La vacuna actual protege contra la adquisición de los nueve tipos de VPH más comúnmente asociados a los cánceres de cuello uterino, vaginal y vulvar, y a las verrugas genitales. Lo ideal es que la vacuna se administre antes de que el paciente haya estado expuesto al VPH a través de las relaciones sexuales o sexo oral. Se recomienda que los pacientes con FA se vacunen a partir de los 9 años. Independientemente de la vacunación previa contra el VPH, los pacientes con FA deben vacunarse después del trasplante de células hematopoyéticas (HCT), cuando se considere apropiado (consulte el Capítulo 7).

Insuficiencia ovárica primaria

La insuficiencia ovárica primaria (POI) es frecuente en las pacientes mujeres con FA. Se caracteriza por un espectro de baja reserva ovárica, disminución de la función ovárica, reducción de la fertilidad y deficiencia de estrógenos. Se recomienda que las pacientes mujeres con FA reciban terapia con píldoras anticonceptivas orales (si la paciente es sexualmente activa y no desea un embarazo) o con terapia hormonal posmenopáusica, que consiste en dosis bajas o fisiológicas de estrógenos y progestinas. Cualquiera de los dos enfoques es mejor que la ausencia de terapia en cuanto a los efectos sobre los huesos y otros aspectos de la salud.

Fertilidad y embarazo

Se reportaron embarazos en pacientes mujeres con FA, tanto en las que fueron tratadas con HCT como en las que no. Los médicos deben analizar las opciones de maternidad de las pacientes mujeres con FA antes del HCT, ya que el trasplante puede afectar aún más a la fertilidad futura de la paciente. La paciente no debe tomar andrógenos durante el embarazo. Aunque el embarazo de las mujeres con FA que no se han trasplantado no es potencialmente mortal, es probable que influya en la aparición o la gravedad de la insuficiencia de la médula ósea, lo que requiere una vigilancia intensiva. El embarazo debe considerarse de alto riesgo y debe ser gestionado junto con un especialista en medicina materno-fetal y un hematólogo. Se produjeron embarazos después de un HCT, pero son poco frecuentes.

Menopausia

Las pacientes mujeres con FA suelen experimentar una menopausia prematura. Por lo tanto, el médico debe tener en cuenta el riesgo de la paciente de padecer condiciones posmenopáusicas como la osteoporosis, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer de mama y el manejo de la sofocación mediante terapia hormonal.

DetECCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Cinco de los genes implicados en la anemia de Fanconi (FA) son genes susceptibles al cáncer de mama: *FANCD1/BRCA2*, *FANCI/BRIP1*, *FANCF/PALB2*, *FANCG/RAD51C* y *FANCD3/BRCA1*. Sin embargo, no se ha establecido el riesgo de cáncer de mama para las personas con FA que albergan variantes en estos genes o en otros genes de la FA; por tanto, se necesita más investigación para desarrollar pautas para la detección del cáncer de mama en pacientes mujeres con FA (independientemente de su variante específica de FA). No está claro si las recomendaciones actuales de detección mediante mamografía para los portadores se aplican también a las personas con FA, ya que los pacientes con FA tienen una elevada sensibilidad a la exposición a la radiación debido a sus defectos genéticos subyacentes en la reparación del ADN. Los riesgos a largo plazo de la exposición a la radiación deben sopesarse con los beneficios de la detección temprana.

PROBLEMAS REPRODUCTIVOS EN PACIENTES MASCULINOS CON ANEMIA DE FANCONI

Las anomalías del desarrollo del tracto genital son más frecuentes en los pacientes masculinos con FA que en la población general. Muchos pacientes masculinos con FA podrían presentar los siguientes problemas reproductivos:

- Retraso de la pubertad.
- Testículos no descendidos e hipospadias, una condición en la que la uretra se abre en la parte inferior del pene.
- Testículos pequeños para su edad y estado puberal, lo que probablemente refleja una reducción de la masa de células de Sertoli y de la espermatogénesis.
- Los testículos no descienden.
- Bajos niveles de producción de hormonas sexuales debido a problemas subyacentes en la glándula pituitaria o el hipotálamo.
- Azoospermia.

CARCINOMA ESCAMOCELULAR DE CABEZA Y CUELLO

Los pacientes con FA tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer a una edad temprana, en particular, el carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (HNSCC). Por tanto, es esencial la implementación de una vigilancia temprana y permanente, independientemente de que el paciente se haya sometido a un trasplante de médula ósea.

PREVENCIÓN

- Mantener una buena higiene bucal y visitar a un dentista y a un experto en detección de cáncer de cabeza y cuello cada seis meses.
- Minimizar la exposición al alcohol en la dieta y no utilizar enjuagues bucales que contengan alcohol.
- Evitar el tabaquismo y exponerse al humo de forma indirecta; también debe evitarse el vapeo.

- Recibir la serie de vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH), a partir de los 9 años, para los pacientes con FA tanto hombres como mujeres (consulte el Capítulo 7 para conocer las pautas completas).

Vigilancia y tratamiento

- A partir de los 10 años, los pacientes con FA deben someterse a un examen cada seis meses realizado por un otorrinolaringólogo, cirujano bucal u otro médico con experiencia en la detección de cáncer de cabeza y cuello y que esté familiarizado con la FA. El examen debe incluir una exploración cuidadosa de la nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe.
- Las lesiones sospechosas en la cavidad bucal deben cepillarse de inmediato mediante una biopsia por cepillado. Si se identifican lesiones precancerosas o cancerosas mediante la biopsia por cepillado, debe realizarse una biopsia incisional para confirmar el diagnóstico.
- Las lesiones malignas deben tratarse de inmediato, ya que la mejor manera de curarlas es con una extirpación quirúrgica temprana. El tratamiento debe analizarse con un hematólogo/oncólogo con experiencia en FA.
- Es necesario que el cirujano tratante realice un monitoreo activo de las personas que se trataron previamente por cáncer de cabeza y cuello.

Pacientes adultos con anemia de Fanconi

La anemia de Fanconi (FA) ya no es una enfermedad exclusiva de la infancia. El mayor reconocimiento de la diversidad de la enfermedad, la mejora del trasplante de células hematopoyéticas (HCT), los mejores cuidados paliativos y la detección precoz han mejorado la probabilidad de que los pacientes con FA vivan hasta la edad adulta. En la actualidad, se estima que aproximadamente el 80 % de los pacientes con FA sobrevivirán más allá de los 18 años [2, 3]. Los problemas sanitarios más importantes de la población adulta con FA se describieron y analizaron en los reportes de las bases de datos del Registro Internacional de la Anemia de Fanconi, la encuesta norteamericana según los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y el Registro Alemán de la Anemia de Fanconi [4-7]. Sin embargo, en ningún estudio prospectivo publicado hasta la fecha se estudió la población adulta con FA como subgrupo de pacientes. Recién se está comenzando a reconocer y a evaluar muchos de los problemas de salud principales exclusivos de esta subpoblación de pacientes con FA.

Subgrupos de pacientes adultos con anemia de Fanconi

Los tres subgrupos generales de pacientes adultos con FA tienen preocupaciones tanto comunes como divergentes, y a menudo requieren diferentes estrategias de manejo y seguimiento. Todos los pacientes adultos con FA, con independencia del subgrupo al que pertenezcan, tienen un alto riesgo de desarrollar un carcinoma escamocelular de cabeza y cuello o un carcinoma escamocelular anogenital (pacientes mujeres), y requieren una vigilancia activa (consulte los Capítulos 5 y 7). Los tres subgrupos de pacientes adultos con FA se resumen de la siguiente manera:

Pacientes adultos diagnosticados en la infancia que no recibieron un trasplante

Aunque algunos de estos pacientes no desarrollaron insuficiencia de la médula ósea o tumores malignos hematológicos (y puede que no lo hagan en toda su vida), todos ellos requieren evaluaciones hematológicas programadas. Los pacientes de este grupo que desarrollan una insuficiencia de la médula ósea en la edad adulta pueden requerir un HCT.

Pacientes adultos diagnosticados en la infancia que recibieron un trasplante

Esta población es cada vez más numerosa debido al mayor éxito del HCT. Los problemas principales a los que se enfrenta esta población son el seguimiento y el tratamiento de los problemas de FA no hematológicos y las complicaciones a corto y largo plazo del HCT, como el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (GvHD) crónica. Estos pacientes se enfrentan a un riesgo relativamente pequeño de recaída hematológica, por lo que requieren una evaluación hematológica continua.

Pacientes adultos diagnosticados en la edad adulta

Se trata de una población pequeña pero creciente debido al mayor reconocimiento de la diversidad de la enfermedad. Al menos el 10 % de los pacientes con FA tienen 16 años o más en el momento del diagnóstico [8]. A veces, se diagnostica a un adulto con FA cuando se examina a los miembros de la familia de un individuo recién diagnosticado. Lo más habitual es que se diagnostique a un adulto con FA debido a un diagnóstico de cáncer atípico desde el punto de vista clínico o a una respuesta anormal a la quimioterapia o la radioterapia contra el cáncer. Según un estudio, en más del 20 % de los pacientes con FA que desarrollaron tumores sólidos, el diagnóstico de la FA en estos pacientes se realizó solo después de la aparición del cáncer [9]. A la mayoría de estos pacientes se los diagnosticó en la edad adulta y, con mucha frecuencia, no presentaban anomalías fenotípicas, o eran de poca importancia, y sus hemogramas eran normales. El mosaicismo puede explicar algunos de los casos en los que el cáncer precede al diagnóstico de la FA [9].

Transición al manejo clínico de adultos

La transición de la atención pediátrica a la atención de adultos es una cuestión importante a la que se enfrentan los adultos jóvenes con muchas enfermedades complejas y crónicas. Aunque los autores no tienen conocimiento de programas específicos de transición para adultos jóvenes con FA, existe una amplia evidencia que apoya los beneficios de un proceso de transición anticipado y coordinado [10-12] que se describe a continuación:

- Esta transición se debe considerar como un proceso, no como una transferencia abrupta de servicios.
- Las transiciones exitosas suelen iniciarse durante los últimos años de la adolescencia, y van acompañadas de la educación de la familia y el paciente sobre la futura transición [11, 12].
- El momento de la transición debe ser personalizado y no depender de la edad.
- Los especialistas en FA pediátrica pueden seguir participando en las decisiones de atención al paciente a largo plazo, especialmente en lo que respecta a la detección y el tratamiento de cánceres secundarios.
- Los pacientes trasplantados en centros más grandes pueden recibir seguimiento en clínicas de supervivientes a largo plazo, donde un equipo multidisciplinar se encarga de las necesidades de salud.

Creación de un plan de manejo clínico de adultos

El plan de manejo clínico de adultos debe incluir la vigilancia y el tratamiento de todos los aspectos de la FA, entre los que se incluyen los siguientes:

- Atención sanitaria preventiva y examen médico.
- Evaluación hematológica en curso de los pacientes que no se han sometido a un HCT.
- Continuación de la prevención y vigilancia rigurosa del cáncer, en especial del carcinoma escamocelular anogenital y de cabeza y cuello.
- Detección de enfermedades vasculares y cardíacas tras el HCT.
- Detección de condiciones relacionadas con el sistema endocrino, como la función tiroidea anormal, la diabetes mellitus, la reducción de la fertilidad y la osteoporosis.
- Detección de los efectos del tratamiento que se manifiestan más tarde en la vida, como las cataratas.
- Completar la vacunación estándar, incluida la del virus del papiloma humano para prevenir el SCC.
- Consultas ginecológicas para detectar y prevenir el cáncer, monitorear la menstruación y gestionar los problemas de fertilidad y menopausia.

Problemas psicológicos en pacientes adultos con anemia de Fanconi

No se evaluó la magnitud de los problemas psicosociales posibles en los adultos con FA y debería evaluarse en cohortes de pacientes en el futuro. Sin embargo, en un estudio de seguimiento reciente de adultos supervivientes de leucemia linfoblástica aguda infantil se determinó que estos pacientes experimentaron más deficiencias funcionales en la salud mental y se dedicaron a actividades limitadas en comparación con sus hermanos [13]. Además, las tasas de matrimonio, de graduación universitaria, de empleo y de cobertura de seguro médico fueron todas inferiores en los pacientes con FA en comparación con los grupos de control. Se espera que los adultos con FA experimenten problemas similares. Por estas razones, el paciente adulto con FA puede necesitar un amplio apoyo y orientación psicosocial, educativa y profesional. El cumplimiento médico también puede convertirse en un reto, especialmente durante el período de transición. En el caso de las personas recién diagnosticadas en la edad adulta, los efectos del diagnóstico en las relaciones establecidas (cónyuges, padres, empleadores, etc.) pueden ser extremos.



Resumen

La guía clínica breve para pacientes con FA es un resumen de las recomendaciones clínicas que se ofrecen en todos los demás capítulos de este libro. Solo debe utilizarse como guía y no pretende proporcionar pautas de manejo clínico exhaustivas para cada paciente con FA. La anemia de Fanconi es una enfermedad heterogénea que afecta todos los sistemas corporales. La complejidad de la enfermedad requiere un enfoque holístico para el bienestar y el tratamiento de cada paciente. El manejo clínico multidisciplinar es esencial para los pacientes con FA y debe brindarse de forma coordinada por un equipo experto en FA. Esto es especialmente importante para los pacientes adultos con FA, ya que rápidamente se están convirtiendo en la mayor subpoblación de pacientes con FA. Los adultos con FA tienen un conjunto de desafíos clínicos únicos que aún no se conocen bien. La investigación sobre este subgrupo es sumamente necesaria para mejorar su manejo clínico.

El Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi reconoce las siguientes contribuciones de autores a la quinta edición:

Margaret L. MacMillan, MD*
John E. Wagner, MD

Sección “Pacientes adultos con anemia de Fanconi”:

Eva Guinan, MD*
Farid Boulad, MD

** Presidente del Comité de la Sección*

Referencias

1. Bierings, M., et al., *Transplant results in adults with Fanconi anaemia*. Br J Haematol, 2018. 180(1): p. 100-9.
2. Alter, B.P., et al., *Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up*. Haematologica, 2018. 103(1): p. 30-39.
3. Rosenberg, P.S., H. Tamary, and B.P. Alter, *How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel*. Am J Med Genet A, 2011. 155A(8): p. 1877-83.

4. Butturini, A., et al., *Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study*. *Blood*, 1994. 84(5): p. 1650-5.
5. Kutler, D.I., et al., *A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR)*. *Blood*, 2003. 101(4): p. 1249-56.
6. Rosenberg, P.S., B.P. Alter, and W. Ebell, *Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry*. *Haematologica*, 2008. 93(4): p. 511-7.
7. Rosenberg, P.S., M.H. Greene, and B.P. Alter, *Cancer incidence in persons with Fanconi anemia*. *Blood*, 2003. 101(3): p. 822-6.
8. Alter, B.P., *Bone marrow failure: a child is not just a small adult (but an adult can have a childhood disease)*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2005: p. 96-103.
9. Alter, B.P., et al., *Fanconi anemia: adult head and neck cancer and hematopoietic mosaicism*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005. 131(7): p. 635-9.
10. McDonagh, J.E. and D.A. Kelly, *Transitioning care of the pediatric recipient to adult caregivers*. *Pediatr Clin North Am*, 2003. 50(6): p. 1561-83, xi-xii.
11. McLaughlin, S.E., et al., *Improving transition from pediatric to adult cystic fibrosis care: lessons from a national survey of current practices*. *Pediatrics*, 2008. 121(5): p. e1160-6.
12. Reiss, J.G., R.W. Gibson, and L.R. Walker, *Health care transition: youth, family, and provider perspectives*. *Pediatrics*, 2005. 115(1): p. 112-20.
13. Mody, R., et al., *Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. *Blood*, 2008. 111(12): p. 5515-23.

Anexo A: Glosario y lista de abreviaturas

AA: *Anemia aplásica.* Una condición que se produce cuando la médula ósea no produce la cantidad y el tipo de hematíes apropiados.

ABR: *Respuesta auditiva provocada del tronco encefálico.* También conocida como BAER.

aCGH: *Hibridación genómica comparativa por matriz.* Una técnica de micromatriz que puede detectar cambios (pérdida u obtención) en el ADN.

Acomodación gástrica: El reflejo de acomodación gástrica permite que el estómago proximal tenga un volumen gástrico adecuado para acomodar una comida ingerida.

Adenocarcinoma: Un tipo de cáncer que comienza en las células glandulares del cuerpo que producen mucosa.

Adenoma hepatocelular: Tumor hepático benigno.

Afta: Úlceras de la mucosa bucal.

Agenesia: La imposibilidad de un órgano para desarrollarse durante el desarrollo embrionario.

AK: *Queratosis actínica.* Lesión en la piel precancerosa.

Alfa talasemia menor: Trastorno sanguíneo hereditario que afecta la cadena alfa de hemoglobina. La indicación menor refleja síntomas leves.

Alimentación enteral: Suplemento alimenticio por sonda.

Alimentación yeyunal: Alimentación directa en el intestino delgado.

Aloinmunización: Respuesta inmune a antígenos extraños después de la exposición a células o tejidos genéticamente diferentes.

Alosensibilización: Una condición provocada por la exposición a un aloantígeno que induce células de memoria inmunológica.

ALP: *Fosfatasa alcalina.* Enzima medida en la sangre que se utiliza para detectar enfermedades del hígado y de los huesos.

ALT: *Alanina aminotransferasa.* Enzima que se mide para evaluar la función del hígado.

Amenorrea: Ausencia de la menstruación.

AMH: *Hormona antimülleriana.* Hormona que se utiliza como marcador de la reserva ovárica.

AML: *Leucemia mieloide aguda.* Cáncer de sangre y médula ósea.

Amniocentesis: Procedimiento médico en el que se extrae líquido amniótico del útero para su análisis.

ANC: *Recuento absoluto de neutrófilos.* El número de neutrófilos en la sangre. Los neutrófilos son células inmunitarias que reaccionan ante la infección.

Andrógenos: Hormonas producidas en el cuerpo que estimulan el desarrollo de las características sexuales masculinas, como la formación de los testículos y la producción de esperma.

Anomalías anorrectales: Espectro de trastornos que afectan el recto y el ano. Estas anomalías pueden incluir una obstrucción del ano, un fallo de conexión del recto con el ano o un paso anormal entre el recto y otra parte del cuerpo, como el tracto urinario o el sistema reproductor.

Anomalías clonales: Cambios en la estructura o el número de cromosomas en determinadas células de la médula ósea.

Anoscopia: Procedimiento médico utilizado para identificar anomalías en el interior del ano y el recto.

Anticuerpos: Proteínas producidas por la sangre que atacan a los objetos extraños que el cuerpo humano no puede reconocer, como bacterias, virus y objetos extraños.

AST: *Aspartato aminotransferasa.* Enzima que se mide para evaluar el daño del hígado.

ATG: *Globulina antitimocítica.* Anticuerpos de origen animal que atacan a las células inmunitarias del paciente. El tratamiento con ATG ayuda a evitar que el sistema inmunitario del paciente rechace el trasplante. La ATG también se utiliza como terapia para la anemia aplásica.

ATR: *Proteína relacionada con ataxia-telangiectasia y RAD3.* Proteína quinasa de serina-treonina que responde al daño del ADN y fosforilata múltiples proteínas de la anemia de Fanconi.

Atresia duodenal: Condición en la que el duodeno está incompleto o bloqueado y no permite que el contenido del estómago ingrese en los intestinos.

BA: *Edad ósea.* Prueba utilizada para evaluar el grado de maduración de los huesos en los niños.

Bandeo G: Técnica de laboratorio utilizada para teñir y visualizar los cromosomas para su análisis.

Basófilo: Tipo de glóbulo blanco responsable de las reacciones alérgicas.

BCC: *Carcinoma basocelular.* Es el tipo de cáncer de piel más frecuente en el público en general.

Beta-talasemia menor: Trastorno sanguíneo hereditario que afecta la cadena beta de hemoglobina. La indicación menor refleja signos y síntomas leves.

Biopsia: Procedimiento médico en el que se extrae quirúrgicamente un trozo pequeño de tejido, que se examina al microscopio para determinar si hay displasia (precáncer) o cáncer.

BMD: *Densidad mineral ósea.* Medición del contenido mineral de los huesos.

BMF: *Insuficiencia de la médula ósea.* Condición que se produce cuando la médula ósea no produce un número adecuado de hematíes.

Broncoscopia: Procedimiento endoscópico que permite la visualización interna de los pulmones.

BU: *Busulfán.* Agente alquilante utilizado para tratar la leucemia mielocítica crónica.

Cáncer hipofaríngeo: Enfermedad en la que se forman células malignas en los tejidos de la hipofaringe.

Cáncer laríngeo: Enfermedad en la que se forman células malignas en los tejidos de la laringe.

Cáncer orofaríngeo: Enfermedad en la que se desarrollan células malignas en los tejidos de la orofaringe.

Carcinoma nasofaríngeo: Enfermedad en la que se desarrollan células malignas en el tejido de la nasofaringe.

CBC: *Hemograma.* Prueba de laboratorio que proporciona el número, el porcentaje o las características de ciertos hematíes, principalmente los leucocitos, los glóbulos rojos y las plaquetas.

Célula eritroide binuclear: Eritrocitos (glóbulos rojos) que contienen dos núcleos.

Células madre: Células que pueden convertirse en uno de los muchos tipos de células especializadas del organismo.

Centralización: Procedimiento quirúrgico que desplaza y centra la muñeca sobre el extremo del cúbito.

Cetuximab: Inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico utilizado para tratar algunos cánceres.

Ciclos anovulatorios: Ciclos menstruales sin ovulación.

Cirrosis hepática: Función hepática anormal resultante de un daño a largo plazo.

Cisplatino: Agente alquilante utilizado en el tratamiento de muchos tipos de cáncer.

Citometría de flujo: Técnica de laboratorio para separar, contar y evaluar células con características distintas; se utiliza para diagnosticar cánceres de sangre y otras condiciones.

Citopenia: Recuento de hematíes extremadamente bajo.

Clastógeno: Agente que induce fragilidad en los cromosomas.

Clon: Población de células.

CMC: *Articulación carpometacarpiana.* Cinco articulaciones en la muñeca que articulan la fila distal de los huesos del carpo y las bases proximales de los cinco huesos metacarpianos.

CCM: *Movimiento en espejo congénito.* Los movimientos intencionados de un lado del cuerpo se reflejan en los movimientos involuntarios del otro lado.

CMV: *Citomegalovirus.* Virus relativamente común de la familia del herpes que provoca síntomas leves en personas sanas, pero que puede suponer un grave riesgo para la salud de las personas inmunodeprimidas.

CNA: *Aberraciones del número de copias.* Eliminaciones o amplificaciones en los cromosomas que se producen en las células cancerosas.

Cóitalgia: Dolor durante las relaciones sexuales u otra actividad sexual que implique la penetración vaginal.

Colestasis: Cualquier condición en la que el flujo de la bilis desde el hígado se reduce o se bloquea.

Colesterol: Compuesto de esterol que se encuentra en la mayoría de los tejidos del cuerpo humano y que es necesario para las membranas celulares y precursor de otros compuestos esteroideos.

Colposcopia: Procedimiento médico que examina la vulva, la vagina y el cuello uterino.

Cortisol: Hormona esteroidea producida en las glándulas suprarrenales que desempeña funciones importantes en la respuesta del organismo al estrés, la inmunidad, el metabolismo de los nutrientes y otros procesos.

Criopreservación: Utilización de temperaturas muy bajas para preservar células y tejidos vivos.

CRISPR/Cas9: *Repeticiones palindrómicas agrupadas y regularmente espaciadas/Cas9.* CRISPR es una técnica de edición de genomas que se basa en el sistema de defensa antiviral CRISPR-Cas9 de las bacterias y que puede utilizarse para editar los genomas de los organismos vivos.

Cromosoma: Estructura de ácidos nucleicos y proteínas que transporta la información genética que se encuentra en el núcleo de la mayoría de las células vivas. La mayoría de los humanos tienen 23 pares de cromosomas, incluido un par de cromosomas sexuales (las mujeres tienen dos cromosomas sexuales "X"; los hombres tienen un cromosoma sexual "X" y otro "Y").

CsA: *Ciclosporina A*. Medicamento que suprime el sistema inmunitario y se utiliza para prevenir el rechazo del trasplante.

Curva de crecimiento: Tablas que permiten a los médicos monitorear el crecimiento físico de un niño a lo largo del tiempo en comparación con otros niños de su misma edad y sexo.

CVS: *Muestra de vellosidades coriónicas*. Procedimiento prenatal en el que se extrae una muestra de las vellosidades coriónicas de la placenta para su análisis.

CY: *Ciclofosfamida*. Medicamento que se utiliza para suprimir el sistema inmunitario y tratar el cáncer.

DEB: *Diepoxibutano*. Agente que daña el ADN utilizado en la prueba de fragilidad cromosómica.

Diabetes mellitus: Enfermedad metabólica en la que la capacidad del organismo para producir o responder a la hormona insulina está alterada.

Discinesia tardía: Trastorno neurológico caracterizado por movimientos involuntarios y anormales de la mandíbula, los labios y la lengua, que incluyen muecas faciales, sacar la lengua y movimientos de succión o de pez de la boca.

Disfagia: Dificultad para tragar.

Dislipidemia: Niveles elevados de colesterol y triglicéridos.

Dismorfología: Estudio de las anomalías y síndromes congénitos humanos.

Displasia renal: Formación anormal del riñón, con quistes irregulares.

Disuria: Dolor al orinar.

DXA: *Densitometría ósea*. Prueba principal utilizada para identificar la osteoporosis y la masa ósea baja. Utiliza una radiografía de baja energía para evaluar la densidad ósea en la cadera o la columna vertebral y, en ocasiones, en la muñeca.

EA: *Atresia esofágica*. Condición médica congénita en la que el esófago no se desarrolla de forma adecuada; con frecuencia, el extremo inferior del esófago está incompleto u obstruido y no permite que los alimentos pasen al estómago.

Ecocardiograma: Procedimiento de diagnóstico por imágenes no invasivo utilizado para evaluar la función del corazón.

Edema laríngeo: Hinchazón de la laringe.

EGFR: *Receptor del factor de crecimiento epidérmico*. Proteína receptora de miembros de la familia de ligandos del factor de crecimiento epidérmico.

Electrocardiograma: Prueba que registra las señales eléctricas del corazón.

Encopresis: Pérdida involuntaria de heces.

Endocarditis: Infección del endocardio, que es el revestimiento interior de las cámaras y válvulas del corazón.

Endocrino: Relativo al sistema corporal que produce hormonas.

Endoscopia: Inserción de un tubo largo y delgado que se utiliza para observar un órgano interno.

Enema colónico anterógrado: Procedimiento de vaciamiento del intestino.

Enfermedad autosómica dominante: Patrón de herencia genética en el que una persona afectada tiene una copia de un gen mutante y un gen normal en un par de cromosomas autosómicos.

Enfermedad autosómica recesiva: Patrón de herencia genética en el que una persona afectada tiene dos copias de un gen mutante en un par de cromosomas autosómicos.

Eritrocitos: Glóbulos rojos que transportan el oxígeno a los tejidos del cuerpo.

Eritroplasia: También conocida como *eritroplaquia*. Mancha enrojecida en la mucosa bucal o genital que se considera una lesión precancerosa.

Eritropoyetina: Hormona que desempeña un papel fundamental en la producción de glóbulos rojos.

Esofagitis: Inflamación o irritación del esófago.

Esofagoscopia: Examen del esófago mediante un endoscopio flexible.

Estadiómetro: Equipo médico utilizado para medir la altura humana.

Estado serológico: Presencia o ausencia de un marcador serológico en la sangre.

Estenosis esofágica: Estrechamiento del esófago.

Estenosis vaginal: Estrechamiento y acortamiento de la vagina.

Estomatitis aftosa: Úlceras aftosas recurrentes o aftas que se producen en la mucosa bucal.

Estrés oxidativo: Se produce cuando los niveles de oxígeno y sus productos de descomposición, como las especies reactivas del oxígeno, son demasiado elevados en las células. El estrés oxidativo puede provocar daños en el ADN y en otras células.

Estrógenos: Hormonas esteroideas que favorecen el desarrollo y el mantenimiento de las características femeninas del organismo.

Evaluación citogenética: Prueba de laboratorio que examina partes de las células del paciente, incluidos los cromosomas.

Evolución clonal: Proceso mediante el cual las células adquieren nuevas anomalías.

Exones: Segmentos de ADN que contienen la información necesaria para la síntesis de proteínas.

Expansión clonal: Aumento del porcentaje de células con anomalías idénticas.

FA: *Anemia de Fanconi*. Enfermedad hereditaria que afecta la capacidad de las células del organismo para reparar el ADN. La anemia de Fanconi puede provocar insuficiencia de la médula ósea y cáncer.

FAAP: *Proteínas asociadas al complejo central de la anemia de Fanconi*. Proteínas que desempeñan un papel en la vía de la FA y que no se asocian a un fenotipo de enfermedad de la FA.

Ferritina: Proteína de la sangre que fija y almacena el hierro. Los niveles de ferritina en la sangre aumentan a medida que aumenta la cantidad de hierro en el organismo.

Fibrosis hepática: Desequilibrio entre la producción y la disolución de la matriz extracelular en el hígado causada por una lesión que provoca la acumulación de tejido cicatricial.

FISH: *Hibridación fluorescente in situ*. Técnica de laboratorio que permite visualizar las anomalías cromosómicas de las células.

Fístula recto-perineal: Tipo de anomalía anorrectal en la que el ano no está presente y el recto, en cambio, se conecta al perineo.

FLU: *Fludarabina*. Medicamento que se utiliza para suprimir el sistema inmunitario antes del trasplante de células hematopoyéticas y para el tratamiento de algunos cánceres.

Fluoroscopia: Tipo de diagnóstico por imágenes que utiliza imágenes continuas de rayos X.

Fotoféresis extracorpórea: Procedimiento utilizado para tratar la enfermedad del injerto contra el huésped crónica en el que se trata la sangre del paciente con medicamentos que se activan cuando se exponen a la luz ultravioleta (UV).

Frecuencia de portadores: Proporción de portadores en una población.

FSH: *Hormona foliculoestimulante*. Hormona producida por la glándula pituitaria que estimula el crecimiento de los folículos ováricos en las mujeres y de las células productoras de esperma en los hombres.

FT4: *Tiroxina libre, también llamada T4 libre.* La tiroxina es una hormona producida por la tiroides que interviene en varias funciones corporales, como el crecimiento y el metabolismo. Se presenta en dos formas en la sangre: T4 unida a proteínas en la sangre y T4 libre. La T4 libre es el tipo disponible para que los tejidos del cuerpo la utilicen.

Gastroeyunostomía: Procedimiento quirúrgico para crear una anastomosis desde el estómago hasta la parte media del intestino.

G-CSF: *Factor estimulante de colonias de granulocitos.* Medicamento con factor de crecimiento que estimula a la médula ósea para que libere células madre.

GERD: *Enfermedad por reflujo gastroesofágico.* Trastorno digestivo crónico de reflujo ácido persistente que se produce cuando el esfínter esofágico inferior es débil o se relaja de forma inadecuada, lo que permite que el ácido del estómago suba al esófago.

GGT: *Gamma-glutamyl transferasa.* Enzima que se encuentra en muchos órganos del cuerpo. Prueba de sangre de GGT que puede indicar daños en el hígado.

GHD: *Deficiencia de la hormona del crecimiento.* Condición metabólica causada por niveles insuficientes de la hormona del crecimiento en el cuerpo.

Gingivitis: Inflamación de las encías, o gingiva.

Glucosa: Azúcar que proporciona combustible para el funcionamiento de las células humanas.

GM-CSF: *Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.* Factor de crecimiento hematopoyético y modulador inmunitario que tiene efectos importantes en las actividades funcionales de los leucocitos circulantes y estimula las células progenitoras multipotentes. Se utiliza clínicamente para tratar la neutropenia en pacientes sometidos a quimioterapia y después de un trasplante de médula ósea.

GnRH: *Hormona liberadora de gonadotropina.* Hormona reguladora de la secreción de la hormona folículoestimulante (FSH) y de la hormona luteinizante de la hipófisis anterior.

Granulocito: Glóbulos blancos (neutrófilos, basófilos o eosinófilos).

Grupo del complemento: Grupo de genes que actúa en conjunto para producir las características físicas de una persona. Antes de la identificación de los genes y las mutaciones genéticas que causan la anemia de Fanconi (FA), los pacientes con la enfermedad se clasificaban en subcategorías que se conocían como grupos del complemento basados en las características celulares del paciente. Estos grupos del complemento corresponden a los distintos genes de la FA (p. ej., las personas que pertenecen al grupo del complemento A tienen mutaciones en el gen *FANCA*, mientras que los individuos que pertenecen al grupo del complemento B tienen mutaciones en el gen *FANCB*).

GvHD: *Enfermedad del injerto contra el huésped.* Complicación del trasplante alogénico de células madre, en el que la médula ósea o las células madre de sangre periférica donadas interpretan el cuerpo del receptor como un cuerpo extraño y lo atacan.

Halitosis: Aliento desagradable.

HAT: *Tecnología asistencial auditiva.* Sistemas o dispositivos tecnológicos (con frecuencia digitales o inalámbricos) que ayudan a las personas con trastornos de la audición, la voz, el habla o el lenguaje a comunicarse de forma más eficaz en su vida cotidiana.

HbA1c: *Hemoglobina glicosilada.* Glucosa ligada a la hemoglobina que se mide para monitorear la diabetes en el tiempo.

HbF: *Hemoglobina fetal.* Proteína principal de la sangre que transporta el oxígeno en el feto.

HCC: *Carcinoma hepatocelular.* Cáncer de hígado.

HCT: *Trasplante de células hematopoyéticas.* Un HCT alogénico es un procedimiento en el que se utilizan las células madre de la médula ósea o la sangre del cordón umbilical de un donante para sustituir las células madre de la médula ósea enferma de un receptor.

HDL: *Lipoproteína de alta densidad.* Lipoproteína que elimina el colesterol de la sangre y lo devuelve al hígado para eliminarlo del organismo. Se conoce comúnmente como el colesterol "bueno" porque los niveles más altos de HDL se asocian con la reducción del riesgo de aterosclerosis y de enfermedades del corazón.

Hepatitis: Inflamación del hígado

Herencia recesiva ligada al X: Genes que se heredan en el cromosoma sexual "X". Los hombres tienen un cromosoma "X"; las mujeres tienen dos. Si un trastorno es recesivo ligado al cromosoma "X", significa que las mujeres deben heredar dos copias de un gen anormal para que se desarrolle la enfermedad, mientras que los hombres solo necesitan heredar una.

Heterocigoto: Presencia de dos alelos diferentes de un determinado gen o genes.

HgB: *Hemoglobina.* Proteína de los glóbulos rojos que transporta el oxígeno por todo el cuerpo a través del torrente sanguíneo.

Hidronefrosis: Hinchazón de los riñones; se produce cuando la orina se acumula y no puede salir de los riñones.

Hiperdoncia: Dientes que aparecen además del número normal de dientes. Los niños suelen tener un juego completo de 20 dientes de leche a los tres años de edad. A los 21 años, la mayoría de los adultos tienen un juego completo de 32 dientes.

Hiperestrogenismo: Niveles de estrógeno más altos de lo normal.

Hiperpigmentación: Condición en la que los parches de piel son más oscuros que la piel circundante normal.

Hipertransaminasemia: Niveles elevados de las enzimas hepáticas alanina transaminasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST).

Hipoestrogenismo: Niveles de estrógeno inferiores a los normales.

Hipogonitalismo: Disminución de la actividad funcional de los genitales.

Hipogonadismo hipogonadotrópico: Incapacidad de los testículos para producir cantidades suficientes de testosterona.

Hipomagnesemia: Niveles de magnesio en sangre inferiores a los normales.

Hipoparatiroidismo: Estado de disminución de la secreción o actividad de la hormona paratiroidea.

Hipopigmentación: Condición en la que las manchas de piel son más claras que la piel circundante normal.

Hipopituitarismo: Disminución de la secreción hormonal de la glándula pituitaria.

Hipoplasia: Desarrollo insuficiente o incompleto de un órgano o tejido del cuerpo.

Hipotiroidismo: Condición causada por niveles bajos de la hormona tiroidea.

HLA: *Antígenos leucocitarios humanos.* Proteína de la superficie de las células que ayuda al organismo a determinar lo que es "propio" y lo que es "ajeno". Si el donante es compatible con el HLA, aumentan las posibilidades de que el cuerpo del paciente acepte el trasplante como "propio".

HNSCC: *Carcinoma escamocelular de cabeza y cuello.* Cánceres que se desarrollan en las membranas mucosas de la cavidad bucal, orofaringe, hipofaringe y laringe.

Homocigoto: Presencia de dos alelos idénticos en un determinado gen o genes. Una persona con FA es homocigota si tiene la misma mutación genética en ambas copias del gen de la FA.

HR: *Proteínas de recombinación homóloga.* Proteínas que participan en la reparación homóloga del ADN.

HSC: *Células madre hematopoyéticas.* Hematíes poco frecuentes en la médula ósea que dan lugar a todos los demás hematíes durante un proceso denominado hematopoyesis.

ICL del ADN: *Cruzamientos intercatenarios del ADN.* ADN reticulado que se produce cuando agentes exógenos o endógenos reaccionan con dos nucleótidos del ADN, formando un enlace covalente entre ellos.

Ictericia colestática: Coloración amarilla de la piel y los ojos debido a la obstrucción del flujo biliar en el hígado.

IFAR: *Registro Internacional de la Anemia de Fanconi.* Registro que sirve de repositorio central de información clínica, hematológica y genética de los pacientes con anemia de Fanconi, así como de material celular de los pacientes y sus familias. Esta base de datos clínicos cada vez más amplia permite estudiar todo el espectro de las diversas características de la enfermedad. Establecido en The Rockefeller University en 1982.

IGF-1: *Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.* Hormona que media el efecto promotor del crecimiento de la hormona del crecimiento (GH). Los niveles elevados indican una producción sostenida de GH.

IGFBP-3. *Proteína de unión al IGF 3.* Proteína que se une al IGF-1. Los niveles elevados indican niveles altos de la hormona del crecimiento.

IMC: *Índice de masa corporal.* Medida de la aptitud física que tiene en cuenta la altura y el peso corporal.

Imperforación del ano: Defecto físico en el que falta o está bloqueada la abertura del ano.

Infección oportunista: Tipo de infección común en pacientes inmunodeprimidos que son incapaces de luchar contra microbios que, por lo general, no causan enfermedades en los seres humanos.

IRM: *Diagnóstico por imágenes de resonancia magnética.* Técnica de diagnóstico por imágenes que se utiliza para analizar los órganos internos.

IVF: *Fertilización in vitro.* Tratamiento de la infertilidad en el que se extraen óvulos del ovario de la mujer y se fecundan con espermatozoides masculinos en un laboratorio. Luego, los óvulos fecundados se pinchan para que se implanten en el útero de la mujer.

LDL: *Lipoproteína de baja densidad.* Lipoproteína que transporta moléculas de grasa a las células de todo el cuerpo. Comúnmente conocido como el colesterol "malo" porque los niveles más altos de LDL se asocian con la progresión de la aterosclerosis y la obstrucción de las arterias.

Leucemia: Cáncer de la médula ósea que se caracteriza por un aumento incontrolado de los glóbulos blancos (leucocitos).

Leucoplaquia: Manchas blancas de epitelio en la cavidad bucal.

LFT: *Pruebas de la función hepática.* Conjunto de análisis de sangre utilizados para ayudar a diagnosticar y monitorear la función, la infección, el daño o la enfermedad del hígado mediante la medición de los niveles de determinadas enzimas y proteínas en la sangre. Las pruebas de la función hepática más comunes incluyen la alanina transaminasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST), la fosfatasa alcalina (ALP), la albúmina y las proteínas totales, la bilirrubina, la gamma-glutamilttransferasa (GGT), la L-deshidrogenasa láctica (LD) y el tiempo de protrombina (PT).

Linfocito: Tipo de glóbulo blanco que combate las infecciones al producir anticuerpos y otras sustancias protectoras. Existen dos tipos de linfocitos: linfocitos B y linfocitos T.

Linfocitos B: Tipo de glóbulo blanco responsable de la producción de anticuerpos.

Linfocitos T: Leucocitos que desempeñan un papel clave en la respuesta inmunitaria al buscar y destruir material que se considera “extraño”.

Liquen escleroso: Condición crónica que afecta la piel de las zonas genital y anal. Puede aumentar el riesgo de cáncer.

Liquen plano: Condición inflamatoria crónica que afecta la piel y las superficies mucosas.

Macrocitosis: Término utilizado para describir los glóbulos rojos que son más grandes de lo normal.

Macrofásico: Tipo de glóbulo blanco que ayuda a destruir los microorganismos invasores.

Manchas café con leche: Marcas de nacimiento planas y de color marrón claro.

Matrices del SNP: *Matrices de polimorfismo de un solo nucleótido.* Tipo de micromatriz de ADN utilizada para detectar polimorfismos en una población.

MDS: *Síndrome mielodisplásico.* Presentación de un sistema de enfermedades que se desarrollan cuando la clase mieloide de hematíes no está presente en número suficiente en la médula ósea.

Médula ósea: Tejido esponjoso del interior de los huesos que produce hematíes.

Megaduodeno: Dilatación y alargamiento congénito o adquirido del duodeno.

Melanoma: Forma agresiva de cáncer de piel.

Menarquia: Primera aparición de la menstruación.

Menopausia: Tiempo que marca el final de los ciclos menstruales; se diagnostica después de 12 meses sin período menstrual.

Menorragia: Sangrado menstrual abundante.

Microcefalia: Circunferencia de la cabeza más pequeña de lo normal.

Microdoncia: Dientes pequeños.

Micrognacia: Mandíbula inferior demasiado pequeña.

Miocardio: La capa muscular media de la pared del corazón.

MLPA: *Amplificación de la sonda dependiente de la ligadura múltiple.* Técnica de prueba genómica eficiente y sensible para identificar eliminaciones de gran tamaño de la secuencia de ADN como parte del algoritmo de prueba de FA.

MMC: *Mitomicina C.* Agente quimioterapéutico utilizado en la prueba de fragilidad cromosómica.

MMF: *Micofenolato mofetilo.* Medicamento que se utiliza para suprimir el sistema inmunitario en los pacientes que reciben un trasplante.

Mosaicismo somático de células madres: Corrección o reversión espontánea de una variante heredada a un estado genético normal en una célula madre que luego repoblará la médula ósea con células no afectadas.

MTX: *Metotrexato.* Medicamento de quimioterapia utilizado para tratar la leucemia y ciertos tipos de cáncer de mama, piel, cabeza y cuello o pulmones.

Mucositis: Condición que provoca dolor e inflamación en la superficie de la mucosa.

Neutrófilos: Tipo de glóbulo blanco que combate las infecciones y ayuda a curar los tejidos dañados.

Neutropenia: Enfermedad que se caracteriza por niveles muy bajos de neutrófilos en la sangre.

Nevos melanocíticos: Lunares.

Nutrición parenteral: Alimentación suplementaria por infusión intravenosa.

Odinofagia: Dolor al tragar.

OGTT: *Prueba de tolerancia a la glucosa oral.* Prueba de sangre en la que se mide la respuesta del organismo al azúcar. Las variaciones de la prueba se utilizan con frecuencia para detectar la diabetes de tipo 2 y la diabetes gestacional.

Oligomenorrea: Períodos menstruales poco frecuentes.

Osteonecrosis: Pérdida de hueso principalmente en las articulaciones de la cadera, la rodilla y el hombro.

Osteopenia: Densidad ósea inferior a la normal. A menudo, es un precursor de la osteoporosis.

Osteoporosis: Enfermedad que se caracteriza por la disminución del nivel de minerales y proteínas en los huesos, lo que provoca un adelgazamiento y fragilidad ósea con propensión a quebraduras.

PDT: *Terapia fotodinámica.* Tratamiento que combina la luz y un medicamento fotosensibilizador para destruir las células precancerosas y cancerosas.

Periodontitis: Infección grave de las encías (enfermedad de las encías) que puede causar la pérdida de los dientes y otras condiciones de salud graves.

Petequias: Pequeñas zonas de hematomas.

PGD: *Diagnóstico genético previo a la implantación.* Tecnología para examinar los perfiles genéticos de los embriones obtenidos *in vitro* antes de implantarlos en el útero de una mujer.

PH: *Púrpura hepática.* Condición que se produce cuando los vasos sanguíneos del hígado, denominados sinusoides, se dilatan en exceso y forman grandes espacios llenos de sangre, como quistes, que se distribuyen por todo el hígado.

PHENOS: Acrónimo en inglés del conjunto de los principales rasgos fenotípicos comunes a las personas con FA, que incluyen la pigmentación de la piel, la cabeza pequeña, los ojos pequeños, el sistema nervioso central, la otología y la baja estatura.

PLT: *Plaquetas.* Fragmentos de células en forma de disco que circulan por el torrente sanguíneo y ayudan a promover la coagulación para detener o prevenir el sangrado.

POI: *Insuficiencia ovárica primaria.* Insuficiencia ovárica prematura.

Polidactilia preaxial: Una mano con más de un pulgar. Los pulgares pueden estar fusionados o pueden ser dígitos por separado.

Polifarmacia: Administración de muchos medicamentos diferentes durante el tratamiento de una misma enfermedad.

Portador: Persona que hereda una sola copia de un gen anormal para un trastorno autosómico recesivo. Los portadores no suelen desarrollar el trastorno, pero pueden transmitir una copia del gen anormal a su descendencia.

Progesterona: Hormona sexual femenina.

Prueba de 5'-nucleotidasa: Prueba que mide los niveles de 5'-nucleotidasa, una enzima producida por el hígado.

Prueba de fragilidad cromosómica: Prueba de referencia para el diagnóstico de la anemia de Fanconi. Esta prueba mide los tipos y las tasas de fragilidad y reordenamientos que se encuentran en los cromosomas de las células después del tratamiento con agentes que dañan el ADN. También revela la capacidad de los cromosomas para repararse tras una lesión.

Prueba de fructosamina: Prueba de laboratorio que mide la cantidad total de fructosamina, una proteína glicada, en la sangre.

Prueba de Papanicolaou: Prueba ginecológica, también conocida como prueba de citología cervical, utilizada para detectar el cáncer de cuello uterino y las lesiones precancerosas.

Prueba de proteína C reactiva: Prueba de la función del hígado que mide la proteína C reactiva, una proteína que se sintetiza en el hígado.

PSIS: *Síndrome de interrupción del tallo pituitario.* Defecto anatómico congénito poco frecuente de la glándula pituitaria que se caracteriza por un tallo hipofisario muy fino o “interrumpido”; una hipófisis posterior ectópica o ausente; y aplasia o hipoplasia hipofisaria anterior, con déficit permanente de la hormona del crecimiento (GH).

PT-Cy: *Ciclofosfamida postrasplante.* Estrategia de tratamiento posterior al trasplante de células hematopoyéticas para reducir la aparición de complicaciones, como la enfermedad del injerto contra el huésped y el rechazo del injerto, especialmente en pacientes cuyos donantes no son totalmente compatibles con el HLA.

Pulgar flotante: Pulgar llamado “flotante” o dígito residual que carece de huesos y está compuesto de piel y tejidos blandos.

Pulgar trifalángico: Un pulgar que tiene un hueso adicional (llamado falange) que puede variar en tamaño y forma.

Pulgarización: Procedimiento quirúrgico que crea un pulgar funcional al trasladar el dedo índice y sus nervios, arterias, tendones y músculos a la posición del pulgar.

Púrpura: Extensas zonas de hematomas.

Radialización: Procedimiento quirúrgico para realinear los huesos de la muñeca.

Radio: Uno de los dos huesos largos del antebrazo. El hueso radial se sitúa lateralmente y en paralelo al cúbito; se extiende desde el lado lateral del codo hasta el lado del pulgar de la muñeca y pivota alrededor del cúbito para producir el movimiento en las articulaciones radiocubitales proximales y distales.

Radiosensibilidad: Susceptibilidad relativa de las células, tejidos, órganos y organismos a la radiación ionizante.

RB: *Gen del retinoblastoma.* Gen que codifica para la proteína supresora de tumores, pRB.

Recesivo: Una mutación genética es recesiva si una persona hereda dos copias del gen mutante para expresar la enfermedad. Las personas con un gen mutante y otro normal parecen normales. Se denominan “heterocigotos” o “portadores”.

ROS: *Especies reactivas de oxígeno.* Oxígeno que contiene radicales que pueden dañar los tejidos.

Saturación de transferrina: Cantidad de hierro transportada por la proteína transferrina en la sangre. La saturación aumenta a medida que aumenta la cantidad de hierro en el cuerpo.

SCC: *Carcinoma escamocelular.* Tipo de cáncer que se deriva de las células escamocelulares. Se encuentra comúnmente en la piel, la cavidad bucal y la región anogenital.

SGA: *Pequeño para la edad gestacional.* Término utilizado para describir a los bebés que tienen un peso inferior al habitual para el número de semanas de embarazo, por lo general con pesos al nacer inferiores al percentil 10 para los bebés de la misma edad gestacional.

SIL: *Lesión escamosa intraepitelial.* Crecimiento anormal de células escamocelulares en el cuello uterino.

Síndrome del intestino corto: Condición que ocurre cuando una gran parte del intestino delgado no es funcional o se ha extirpado quirúrgicamente lo que causa malabsorción de nutrientes.

Síndrome metabólico: Un grupo de condiciones, que incluyen la presión arterial alta, el nivel de azúcar en la sangre, los triglicéridos altos y el colesterol HDL bajo, que ocurren juntos y aumentan el riesgo de enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular y diabetes.

Sonda de gastrostomía: Sonda de alimentación insertada a través del abdomen que lleva la nutrición directamente al estómago.

Sonda nasogátrica: Tubo flexible que se pasa por la nariz y desciende por la nasofaringe y el esófago hasta el estómago.

Sonda nasoyeyunal: Tubo flexible que se pasa por la nariz hasta el yeyuno.

SS: *Síndrome de Sweet;* también llamada *dermatosis neutrofílica aguda.* Condición cutánea poco frecuente que se presenta en forma de placas o nódulos rojos dolorosos.

STI: *Infección de transmisión sexual.* Infección que se transmite principalmente por contacto íntimo piel con piel o por vía sexual, aunque también puede propagarse por medios no sexuales, como la sangre o los productos sanguíneos, o de madre a hijo durante el embarazo y el parto. Se sabe que más de 30 bacterias, virus y parásitos diferentes se transmiten por contacto sexual. Algunos pueden tratarse o curarse, otros no.

T4: *Tiroxina.* Hormona segregada por la glándula tiroides.

TALEN: *Nucleasas efectoras de tipo activador de la transcripción.* Enzimas de restricción diseñadas para escindir regiones específicas del ADN.

TAR: *Síndrome de trombocitopenia de radio ausente.* Trastorno caracterizado por la ausencia de un radio en cada antebrazo, baja estatura y trombocitopenia.

TBG: *Globulina fijadora de la hormona tiroidea.* Proteína de unión que transporta las hormonas tiroideas.

TBI: *Irradiación corporal total:* Radioterapia en todo el cuerpo utilizada en algunos procedimientos de trasplante de células hematopoyéticas.

TEF: *Fístula traqueoesofágica.* Pasaje anormal entre el esófago y la tráquea que puede provocar que los alimentos del esófago pasen a las vías respiratorias o que el aire ingrese en el esófago.

Terapia genética con células madre: Tratamiento novedoso que utiliza la terapia genética para corregir un gen defectuoso en las células madre del receptor. Las células madre se obtienen del paciente, se cultivan y se “corrigen” en un laboratorio, y luego se devuelven al paciente.

Terapia gonadotóxica: Tratamientos, como la quimioterapia y la radioterapia, que alteran la función reproductiva.

Tolerancia a la glucosa alterada: Estado anormal en el que la glucosa en sangre se eleva por encima de los niveles normales, pero no lo suficiente como para justificar un diagnóstico de diabetes.

Transaminasas hepáticas: Enzimas medidas en una prueba de función hepática. Los niveles elevados pueden indicar daños en el hígado.

Transaminitis: También llamada *hipertransaminasemia*. Condición que se caracteriza por niveles elevados de enzimas hepáticas llamadas transaminasas.

Transferrina: Proteína de unión que transporta el hierro en la sangre.

Trasplante haploidéntico: Trasplante medio compatible de un padre biológico o de un hermano donante.

Triglicéridos: Componentes de las grasas y los aceites.

Trismo: Reducción de la apertura de la boca por espasmo de los músculos de la mandíbula.

Trombocitopenia: Recuento bajo de plaquetas.

Tromboembolismo venoso: Condición en la que se forma un coágulo de sangre en la pierna, la ingle o el brazo.

TSH: *Hormona estimulante de la tiroides.* Hormona producida por la hipófisis anterior y principal estímulo para la producción de la hormona tiroidea.

UCB: *Sangre del cordón umbilical.* Sangre presente en la placenta y el cordón umbilical de un bebé después del nacimiento. Esta sangre contiene un elevado número de células madre que pueden utilizarse en trasplantes.

UCL: *Ligamento colateral cubital.* Ligamento del interior del codo.

Úlceras neutropénicas: Lesiones de la mucosa bucal frecuentes en pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora intensiva para enfermedades como la leucemia aguda.

Umbral de audición: El nivel de sonido más suave que una persona puede detectar.

USP1: *Peptidasa específica de la ubiquitina 1.* Proteína que regula las proteínas mediante la eliminación de sustratos de ubiquitina.

UV: *Luz ultravioleta.* Tipo de radiación electromagnética que cubre el rango de longitud de onda de 100 a 400 nm, que es una frecuencia más alta y una longitud de onda más baja que la luz visible. La luz ultravioleta se divide en tres bandas: UVA (315-400 nm), UVB (280-315 nm) y UVC (100-280 nm). En los seres humanos, el aumento de la exposición, sobre todo a los rayos UVA de alta frecuencia, puede dañar los tejidos vivos y provocar cánceres de piel, cataratas y daños en el sistema inmunitario.

UVA: *Ultravioleta A.* Subtipo de radiación ultravioleta que provoca el envejecimiento prematuro y las arrugas de la piel.

UVB: *Ultravioleta B.* Subtipo de radiación ultravioleta que induce daños en el ADN y es la principal causa de cáncer de piel.

VACTERL: Acrónimo en inglés de un grupo de anomalías congénitas que no están necesariamente relacionadas entre sí, pero que tienden a presentarse juntas. Entre ellas se encuentran los defectos vertebrales, las anomalías anorrectales, las anomalías cardíacas, las anomalías traqueoesofágicas, los defectos renales y los defectos de las extremidades, como dedos de más en las manos o en los pies, o antebrazos con forma anormal.

VACTERL-H: Acrónimo en inglés de un grupo de anomalías congénitas clásicas que incluyen anomalías vertebrales, anales, cardíacas, fistula traqueoesofágica, atresia esofágica, defectos renales, defectos de las extremidades superiores e hidrocefalia.

Variante bialélica: Variantes genéticas que se encuentran en ambas copias (alelos) del mismo gen.

Variante en *cis*: Variantes localizadas juntas en la misma copia de un gen determinado.

Variante en *trans*: Variantes situadas en copias opuestas del mismo gen.

Variante hemigónica: Tener solo una copia de un gen presente en las células diploides.

VEB: *Virus de Epstein-Barr.* Virus del herpes que puede reactivarse tras un trasplante de médula ósea y provocar una enfermedad linfoproliferativa postrasplante o un linfoma.

Verruca vulgaris: Verrugas.

VPH: *Virus del papiloma humano.* Virus que puede causar verrugas y cáncer.

VUS: *Variantes de significancia desconocida.* Forma de un gen identificada a través de la secuenciación en la que se desconoce su importancia para la salud y la función.

WES: *Secuenciación del exoma completo.* Técnica de secuenciación del genoma que analiza todas las regiones del genoma que codifican proteínas.

WGS: *Secuenciación del genoma completo.* Técnica de secuenciación del genoma que analiza el genoma completo.

WRN: *Complejo de helicasas dependientes de ATP del síndrome de Werner.* Helicasa implicada en la reparación del ADN que también tiene actividad exonucleasa.

Xerostomía: Síndrome de la boca seca.

Yeyunostomía: Procedimiento quirúrgico en el que se coloca una sonda de alimentación en el yeyuno proximal.

ZFN: *Nucleasas de dedos de zinc.* Enzimas de restricción utilizadas en la edición de genoma específica del ADN.

Índice

- Agenesia, 24, 114, 242
- alanina aminotransferasa (ALT), 157
- albúmina, 252
- Alfa talasemia menor, 242
- aloimmunización, 59
- Alo sensibilización, 242
- Análisis del bandeado G cromosómico, 34
- andrógenos, 63, 69, 70, 84, 127, 157, 158, 159, 160, 161, 163, 168, 171, 183, 185, 231, 235
- anemia aplásica (AA), 24, 55, 61, 62, 115, 129, 229, 243
- ano: anomalía anorrectal, 248; atresia anal, 204; imperforación, 252
- anomalías del pulgar, 204, 215; duplicado, 203, 212, 213, 214; flotante, 206, 207, 256; hipoplasia, 24, 204, 205, 206, 207, 209, 212, 214, 216, 256; polidactilia, 24, 212, 213; trifalángico, 24, 212, 214, 256
- aplasia medular, 233
- asesoramiento genético, 5, 22, 23, 40, 45, 47
- Asociación Americana de la Diabetes, 231
- Aspartato aminotransferasa (AST), 243
- atención al paciente: atención a adultos, 111, 178, 238; proceso de transición, 238
- atresia duodenal, 243
- Atresia duodenal, 150
- atresia esofágica (EA), 23, 149, 246
- baja estatura, 23, 39, 64, 129, 154, 166, 167, 168, 169, 176, 177, 178, 180, 183, 185, 229, 255, 257; anomalías endocrinas, 166, 171; HCT, 7, 8, 54, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 71, 72, 74, 76, 77, 81, 82, 85, 86, 90, 93, 114, 115, 117, 118, 120, 121, 122, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 140, 144, 145, 146, 149, 159, 160, 161, 163, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 178, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 187, 229, 230, 232, 233, 234, 235, 237, 238, 239, 250; nutrición, 55, 148, 155, 168, 169, 184, 231, 257; pruebas, 5, 6, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 66, 69, 71, 87, 92, 102, 109, 118, 130, 131, 132, 141, 152, 158, 169, 171, 172, 175, 176, 177, 178, 179, 194, 195, 198, 228, 229, 233, 234, 252, 278; tamaño al nacer, 168
- bilirrubina, 158, 159, 252
- brazo: alargamiento, 214, 217, 222, 223, 224, 253; anomalías, 5, 8, 14, 23, 25, 27, 29, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 56, 57, 58, 69, 71, 72, 74, 110, 140, 141, 142, 149, 150, 151, 153, 160, 163, 166, 170, 171, 173, 179, 180, 182, 184, 192, 193, 199, 202, 203, 204, 205, 212, 214, 215, 217,

224, 229, 230, 231, 234, 236, 238, 243, 246, 248, 259, 278; antebrazo
acortado, 217, 222; articulación
carpometacarpiana (CMC), 5, 35, 202,
203, 214, 217, 224, 231, 258; codo,
203, 216, 220, 256, 258; congénitas,
14, 23, 25, 37, 38, 39, 65, 149, 150, 193,
203, 231, 259; deficiencia radial, 203,
204, 214, 215, 216, 217, 220, 222;
desviación radial, 214, 216, 217, 219,
220, 221, 222, 224; radio, 193, 202,
203, 214, 215, 216, 217, 224, 257;
Síndrome de Holt-Oram, 204;
tratamiento quirúrgico de las
deficiencias, 217
busulfán, 244
cáncer: carcinoma escamocelular de
cabeza y cuello (HNSCC), 80, 88, 90,
91, 102, 109, 118, 236
Cáncer, 5, 64, 80, 81, 83, 87, 90, 91, 234,
242, 244, 250, 252
cancer, ginecológico, 8, 80, 86, 87, 88,
120, 130, 131, 133, 135, 228, 234
cáncer, ginecológico: cervical, 81, 94, 97,
103, 130, 131, 132, 139, 234, 255;
vulvar, 81, 85, 88, 106, 130, 131, 133,
139, 234, 235
cáncer, hígado: carcinoma hepatocelular
(HHC), 69, 159, 161, 163
cáncer, mama, 81; detección, 87
cáncer, piel, 64, 68, 87; carcinoma
basocelular (BCC), 143; carcinoma
escamocelular (SCC), 143, 152, 162;
melanoma, 143; queratosis actínica,
140, 143, 145
cáncer, sangre: leucemia mieloide
aguda (AML), 56
cardíaco, 125, 204, 229
cardiovascular, 77, 123, 188
Centro para la Investigación
Internacional de Trasplantes de
Sangre y Médula Ósea, 64
cetuximab, 106
Cetuximab, 244
Ciclofosfamida, 246, 256
Cirrosis hepática, 244
Cisplatino, 101, 244
Citocinas, 71
citopenia, 38, 55
Citopenia, 245
clonación: anomalías clonales, 35, 57,
243
colestasis, 65, 101, 161
coloscopia, 132, 234
complicaciones hepáticas, 70, 157, 158,
160, 231
contracepción, 123
Crecimiento, 143
criptorquidia, 179, 181
criptosporidios, 151
cruzamientos intercatenarios (ICL), 11,
13, 16
cuidado dental: caries, 102, 108, 109,
111, 117, 118, 278; gingivitis, 108, 109,
110, 111, 116, 117, 119; higiene bucal,
93, 102, 108, 109, 111, 113, 114, 116,

117, 118, 236; periodontitis, 108, 109, 111, 119; tratamiento ortodóncico, 113; x-rays, 119

danazol, 69, 70, 78

deficiencias de la hormona pituitaria, 176

diabetes, 70, 109, 111, 156, 170, 171, 172, 173, 178, 184, 186, 230, 233, 239, 250, 254, 257, 258

diagnóstico de la FA, 23, 28, 29, 30, 31, 34, 46, 55, 56, 59, 84, 92, 142, 149, 171, 224, 232, 238, 278; antecedentes étnicos, 41; fenotipo físico, 23; pruebas de diagnóstico, 25, 45

Diarrea, 63, 101, 151

dieta, 113, 144, 152, 155, 157, 160, 168, 170, 172, 173, 231, 236; alcohol, 14, 20, 87, 91, 93, 102, 103, 110, 118, 119, 160, 236; apetito, 124, 156, 163, 169, 184; malabsorción, 65, 154, 163, 257; suplemento alimenticio, 242; suplementos alimenticios, 155

dilatación pilórica, 153

Disfagia, 246

disfunción de la célula beta, 185

Dislipidemia, 173, 246

displasia septo-óptica, 179

edición de genoma, 73, 74, 260

embarazo, 40, 42, 43, 45, 56, 123, 127, 128, 129, 149, 182, 235, 257; fertilidad, 38, 42, 120, 122, 123, 127, 128, 129, 135, 182, 185, 233, 234, 235, 239; índices, 144, 219

encopresis, 150

endoscopia, 152, 160

enfermedad del injerto contra el huésped (GvHD), 59, 63, 90, 93, 100, 109, 122, 130, 140, 145, 160, 163, 233, 238; cutáneo, 24, 143

Enfermedad hepática, 65, 148, 157

enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), 150

Eritroplasia, 247

estreñimiento, 124, 150, 151

Evaluación citogenética, 248

Evaluación del vaciamiento gástrico retardado, 152

evaluación endocrina inicial, 230

Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), 252

fibroblastos, 29, 34, 229

fístula traqueoesofágica (TEF), 149, 259

fosfatasa alcalina (ALP), 159, 252

Gastroeyunostomía, 249

genes de la FA, 10, 30, 31, 38, 41, 44, 46, 236, 249

Genes de la FA: FANCA, 10, 11, 22, 34, 37, 38, 41, 42, 47, 49, 50, 55, 72, 106, 168, 182, 249; FANCB, 10, 11, 22, 37, 40, 42, 43, 49, 50, 249; FANCC, 10, 11, 22, 37, 41, 50, 55, 72, 78, 168, 182; FANCD1/BRCA2, 10, 12, 22, 27, 38, 39, 50, 82, 84, 123, 133, 236; FANCD2, 10, 11, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 30, 32, 50; FANCE, 10, 11, 22, 182; FANCF, 10, 11, 17, 22; FANCG, 10, 11, 17, 22, 37, 38, 55; FANCI, 10, 11, 17, 18, 19, 22;

FANCJ/BRIP1, 10, 12, 22, 133, 236;
 FANCL, 10, 11, 22, 47; FANCM, 10, 11,
 17, 18, 19, 20, 22, 38, 50, 51;
 FANCN/PALB2, 10, 12, 22, 27, 38, 39,
 82, 84, 133, 236; FANCO/RAD51C, 10,
 12, 17, 22, 39, 51, 133, 236;
 FANCP/SLX4, 10, 11, 19, 22;
 FANCQ/ERCC4, 10, 22, 40;
 FANCR/RAD51, 10, 12, 22, 39, 40, 42,
 43; FANCS/BRCA1, 10, 12, 22, 39, 123,
 133, 236; FANCU/XRCC2, 10, 12, 22;
 FANCV/REV7, 10, 12, 22;
 FANCW/RFWD3, 10, 12, 22;
 FANCY/FAP100, 10, 22

giardia, 151

glucocorticoides, 171, 174, 178, 184, 185

glucosa anormal, 185

grupos del complemento, 249

hemogramas, 55, 56, 57, 58, 68, 70, 71,
 74, 97, 183, 233, 238

hemorragia, 14, 69, 124, 150, 151, 155,
 158, 159, 160, 161

hibridación fluorescente in situ (FISH),
 35, 248

hibridación genómica comparativa
 (CGH), 30

*Hibridación genómica comparativa por
 matriz (aCGH)*, 242

Hipertransaminasemia, 251

Hipogonadismo, 181, 251

Hipotiroidismo, 65, 175, 251

hormona adrenocorticotrópica (ACTH),
 173

hormona del crecimiento, 167, 173, 174,
 176, 177, 178, 230, 249, 252, 256

hormona estimulante de la tiroides (TSH),
 175

ictericia, 158

ictericia colestática, 158

incontinencia fecal, 150

índice de masa corporal (BMI), 121, 153,
 169

inquietudes hepáticas, 231

insuficiencia adrenal, 176, 177, 179

insuficiencia de la médula ósea (BMF),
 14, 23, 54, 55, 59, 74, 114, 116, 232

insuficiencia ovárica primaria (POI), 38,
 120, 122, 126, 128, 132, 135, 182, 235

intestino, 150, 151, 153, 242, 247, 249,
 257

intubación duodenal, 151

irradiación corporal total (TBI), 60, 184

leucemia mieloide aguda (AML), 55, 74,
 82, 142, 233

manifestaciones orales de la FA:
 atención, 111; complicación, 63, 150,
 157; hiperdoncia, 114, 250;
 microdoncia, 114; micrognacia, 24,
 114; úlceras, 114, 115, 242, 247, 258

menopausia, 24, 120, 122, 123, 124, 125,
 126, 127, 134, 182, 183, 232, 234, 235,
 239

menstruación: amenorrea, 121, 127;
 menarquia, 24, 87, 120, 121, 122, 127;
 menorragia, 121, 253; supresión, 121

metabolito tóxico, 15

metotrexato, 60, 99, 184
metronidazol, 151
microfalo, 24, 179
monoubiquitinación, 11
mosaicismo, 28, 29, 34, 37, 42, 43, 57, 238
necrosis avascular, 233
oído: atresia aural, 193; conducto, 193, 197; intervención quirúrgica, 153, 198, 202, 224, 230; oído interno, 197, 198; oído medio, 197, 198, 199, 230; tímpano, 193, 194, 198, 199
osteopenia, 183, 232
osteoporosis, 122, 123, 126, 183, 184, 185, 187, 189, 232, 233, 235, 239, 246, 254
oximetolona, 69, 70, 183
pérdida de la audición: control auditivo, 192; dispositivos de ampliación, 194; terapia del habla, 194, 230
pérdida de la audición, manejo quirúrgico de pacientes con FA, 192; canaloplastia, 198
peso, 63, 68, 70, 121, 124, 148, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 160, 163, 166, 168, 169, 170, 171, 172, 184, 252, 257
Peso: sobrepeso y obesidad, 156
piel, 92; exposición al sol, 87, 126, 145, 230; hiperpigmentación, 251; hipopigmentación, 251; lesiones, 141; manchas café con leche, 141
Planificación reproductiva, 45
Proteína C reactiva, 151, 255
prueba de fragilidad cromosómica, 6, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 34, 42, 229, 246, 254; diepoxibutano (DEB), 229; mitomicina C (MMC), 229
prueba de Papanicolaou, 130, 131, 132, 135, 234
prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral (OGTT), 67
prueba genética, 25; prueba de micromatriz genómica, 36; WGS, 31, 32, 33, 34, 259
pubertad, 120, 121, 123, 135, 167, 169, 172, 174, 177, 180, 181, 184, 185, 230, 231, 234, 236
quimerismo, 66
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC), 55
reducción de células T, 60, 61, 74, 234
Registro Alemán de la Anemia de Fanconi, 237
Registro Internacional de la Anemia de Fanconi, 37, 55, 57, 237, 252
salud ósea, 123, 174, 183, 232; densidad mineral ósea (BMD), 173; edad ósea (BA), 67, 168, 169, 181, 183, 184; terapias, 174
salud reproductiva, pacientes masculinos con FA: azoospermia, 236; espermatogénesis, 38, 180, 236; hipospadias, 24
salud reproductiva, pacientes mujeres con FA, 127

síndrome de interrupción del tallo pituitario (PSIS), 179

síndrome del asa ciega, 150

síndrome mielodisplásico (MDS), 55, 74, 142, 233

Síntomas gastrointestinales, 148, 151

sistema endocrino, 113; suficiencia de cortisol, 179

Sociedad Americana para el Trasplante de Sangre y Médula Ósea, 64

sordera, 199, 204

suficiencia de cortisol, 179

T4 libre (FT4), 175

tabaquismo, 91, 236

terapia androgénica, 69, 127, 144, 157, 158, 159, 169, 175, 183

terapia génica, 54, 72, 73, 74, 75

tiroxina (T4), 175

tolerancia a la glucosa, 67, 157, 170, 171, 173, 182, 231, 254

Tolerancia a la glucosa alterada, 258

transfusión, 59, 62, 121, 129

trasplante de células hematopoyéticas (HCT), 59, 60, 61, 145, 184, 233, 234, 250; donantes, 60; precauciones previas al trasplante, 233

trastornos gastrointestinales, 8, 148

tratamiento con citocinas, 71

tratamientos para el pulgar: oponentoplastia, 207; primera liberación del espacio interdigital, 207; pulgarización, 207, 256; Reconstitución del UCL, 207

tumores sólidos no relacionados con HNSCC, 7, 80, 84, 88

Vía de reparación del ADN, 5, 10, 11, 14

virus del papiloma humano (VPH), 91; vacunación, 94, 235

vitamina D, 67, 126, 144, 155, 170, 172, 173, 174, 175, 184; deficiencia, 11, 14, 15, 39, 122, 155, 162, 167, 169, 172, 174, 176, 177, 179, 181, 184, 203, 204, 205, 206, 207, 210, 214, 215, 216, 217, 220, 222, 230, 235

yeyunostomía, 153



Agradecimientos especiales

Un especial agradecimiento a los autores que se detallan a continuación, que contribuyeron de manera destacada a la redacción:

Kalejaiye Adedoyin, MD
Howard University Hospital
2041 Georgia Avenue, NW
Towers Suite 4200
Washington, DC 20060
United States
202-865-1432
adedoyin.kalejaiye@howard.edu

Blanche P. Alter, MD, MPH, FAAP
Clinical Genetics Branch
Division of Cancer Epidemiology and
Genetics National Cancer Institute
9609 Medical Center Drive
Room 6E452
Rockville, MD 20850
United States
alterb@mail.nih.gov

Farid Boulad, MD
MSK Kids
Memorial Sloan Kettering
1275 York Avenue
New York, NY 10065
United States
212-639-6684
bouladf@MSKCC.ORG

Lesley Breech, MD
Cincinnati Children's Hospital Medical
Center
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, OH 45229
United States
513-636-4200
gynecology@cchmc.org

Carmen C. Brewer, PhD
Otolaryngology Branch
National Institute on Deafness and
Other Communication Disorders
10 Center Drive, Room 5C422
Bethesda, MD 20782
United States
301-496-5294
brewerc@nidcd.nih.gov

Maria Cancio, MD
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
1275 York Avenue
New York, NY 10065
United States
212-639-2446
canciom@mskcc.org

Mercedes Castiel, MD

University of Chicago Medicine
5841 S. Maryland Avenue
Chicago, IL 60637
United States
773-834-0742
Mercedes.castiel@uchospitals.edu

Stephanie Cizek, MD

Pediatric and Adolescent Gynecology
Stanford Children's Health
Lucile Packard Children's Hospital
300 Pasteur Drive, Dept of OB/GYN
Stanford, CA 93405
United States
408-426-5590
scizek@stanford.edu

Roger Cornwall, MD

Cincinnati Children's Hospital Medical
Center
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, OH 45229
United States
513-636-7319
roger.cornwall@cchmc.org

Stella Davies, MBBS, PhD, MCRP

Cincinnati Children's Hospital Medical
Center
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, OH 45229
United States
513-636-1371
stella.davies@cchmc.org

Christen L. Ebens, MD, MPH

University of Minnesota
Pediatric BMT Mayo A528
420 Delaware Street SE
Minneapolis, MN 55455
United States
612-626-2961
ebens012@umn.edu

David K. Fiaschetti, DDS

Oral Surgery & Dental Implant Center,
Inc.
65 W Main Road
Middletown, RI 02842
United States
401-848-0070
dmjfiaschetti@juno.com

Moisés Ó. Fiesco-Roa, MD, MSc

Clinical Genetics Branch
Division of Cancer Epidemiology and
Genetics
National Cancer Institute
Laboratorio de Citogenética
Instituto Nacional de Pediatría
Programa de Maestría y Doctorado en
Ciencias Médicas
Universidad Nacional Autónoma de
Mexico
Insurgentes Sur 3700 Letra C,
Insurgentes Cuicuilco
Coyoacán, Mexico City 04530
Mexico
+52 5522631758
fiescoroa@facmed.unam.mx

Lynn Frohnmayer, MSW
Co-founder, board member
Fanconi Anemia Research Fund
545 Spyglass Drive
Eugene, OR 97401
United States
541-556-4321
lfrohn@gmail.com

Neelam Giri, MD
National Cancer Institute
9609 Medical Center Drive
MSC 9772
Rockville, MD 20850
United States
240-276-7256
girin@mail.nih.gov

Joel Greenberger, MD
University of Pittsburgh School of
Medicine
5117 Centre Avenue
Pittsburgh, PA 15213
United States
412-624-0253
greenbergerjs@upmc.edu

Eva Guinan, MD
Dana-Farber Cancer Institute
Pediatric and Radiation Oncology
450 Brookline Avenue
Boston, MA 02215
United States
617-632-4932
eva_guinan@dfci.harvard.edu

Betsy Hirsch, PhD, FACMG
University of Minnesota
MMC 609 Mayo 8609
420 Delaware Street SE
Minneapolis, MN 55455
United States
612-273-4952
hirsch003@umn.edu

Jennifer Huang, MD
Oregon Health & Science University
700 S.W. Campus Drive
Portland, OR 97239
United States
503-346-0640
jennifer.huang@childrens.harvard.edu

Krystal M. Jones, MD
Boston's Children's Hospital
300 Longwood Avenue, Fegan, 6th Floor
Boston, MA 02115
United States
617-355-6117
Krystal.Jones@childrens.harvard.edu

Roopa Kanakatti Shankar, MD, MS
Assistant Professor of Pediatrics
Children's National Hospital, The George
Washington University School of
Medicine
111 Michigan Avenue NW
Washington, DC 20012
United States
202-476-2121
Roopa.shankar@childrensnational.org

Jennifer A. Kennedy, MS, CGC
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
222 East 70th Street
New York, NY 10021
United States
646-888-4102
kennedj1@mskcc.org

Bradley Kesser, MD

UVA Health
ENT Clinic - 2nd Floor, Suite 2200
415 Ray C Hunt Drive
Charlottesville, VA 22903
United States
434-924-5700
BWK2N@hscmail.mcc.virginia.edu

H. Jeffrey Kim, MD

Georgetown University Hospital
Gorman Building, 1st Floor
3800 Reservoir Road NW
Washington, DC 20007
United States
202-444-7035
HK7@gunet.georgetown.edu

Kelly King, PhD, ABPP-CN

University of Minnesota
Clinical Behavioral Neuroscience
Voyager Pediatric Specialty Clinic
2512 S. 7th Street, First Floor, Suite R103
Minneapolis, MN 55454
United States
kingx780@umn.edu

Scott H. Kozin, MD

Shriners Hospital for Children
Lewis Katz School of Medicine at
Temple University
Sidney Kimmel Medical College at
Thomas Jefferson University
3551 N Broad Street
Philadelphia, PA 19140
United States
215-430-4000
SKOZIN@shrinenet.org

David Kutler, MD

Weill Cornell Medicine
1305 York Avenue
New York, NY 10021
United States
646-962-4323
dik2002@med.cornell.edu

Jeffrey M. Lipton, MD, PhD

Feinstein Institutes for Medical Research
Steven and Alexandra Cohen
Children's Medical Center of New
York
269-01 76th Avenue, Suite 255
New York, NY 11040
United States
718-470-3460
jlipton@northwell.edu

Margaret L. MacMillan, MD, MSc, FRCPC

Division of Blood and Marrow
Transplantation
University of Minnesota Medical School
420 Delaware Street SE
Minneapolis, MN 55455
United States
612-626-2961
macmi002@umn.edu

Kelsey McIntyre, PhD, FACMG

University of Minnesota
MMC 609 Mayo
420 Delaware Street SE
Minneapolis, MN 55455
United States
612-625-5468
mcintyrk@umn.edu

Melissa Merideth, MD
National Institutes of Health
10 Center Drive, Building 10, 10c103
MSC 1851
Bethesda, MD 20892
United States
301-496-9101
mmeridet@mail.nih.gov

Vinod Nambudiri, MD, MBA
Dana-Farber Cancer Institute
Brigham and Women's Hospital
211 Longwood Avenue
Boston, MA 02115
United States
617-632-6171
vnambudiri@bwh.harvard.edu

Susan Olson, PhD, FACMG
Oregon Health & Science University
3181 SW Sam Jackson Park Road
Portland, OR 97239
United States
855-535-1522
olsonsu@ohsu.edu

Mark Osborn, PhD
University of Minnesota
Pediatric BMT Masonic Cancer Research
Building
MCRB 460E
425 East River Parkway
Minneapolis, MN 55455
United States
612-626-2961
osbor026@umn.edu

Zora R. Rogers, MD
University of Texas Southwestern
Children's Health, Dallas
5323 Harry Hines Boulevard
Dallas, TX 75390
United States
214-648-3896
zora.rogers@utsouthwestern.edu

Susan R. Rose, MD
Cincinnati Children's Hospital Medical
Center
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, OH 45229
United States
513-636-4744
mslrose4@gmail.com

Philip S. Rosenberg, PhD
National Cancer Institute
9609 Medical Center Drive
Room 7E130
Rockville, MD 20850
United States
240-276-7312
rosenbep@mail.nih.gov

Arturo Saavedra, MD, PhD, MBA
UVA Health
Dermatology - Third Floor
1221 Lee Street
Charlottesville, MD 22903
United States
434-924-5115
AS4DA@hscmail.mcc.virginia.edu

Sarah Jane Schwarzenberg, MD
University of Minnesota
Pediatric Gastroenterology, Hepatology,
& Nutrition
6th Floor East Building MB616
2450 Riverside Avenue
Minneapolis, MN 55454
United States
612-624-1133
schwa005@umn.edu

Bhuvanesh Singh, MD, PhD
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
1275 York Avenue
New York, NY 10065
United States
212-639-2024
singhb@mskcc.org

Agata Smogorzewska, MD, PhD
The Rockefeller University
1230 York Avenue
New York, NY 10065
United States
212-327-7850
asmogorzewska@rockefeller.edu

Isis Sroka, PhD
Fanconi Anemia Research Fund
360 E 10th Avenue, Suite 201
Eugene, OR 94401
United States
541-687-4658
isis@fanconi.org

**Constantine A. Stratakis, MD, D(med)Sci,
PhD(hc)**
Section on Genetics & Endocrinology
Eunice Kennedy Shriver National
Institutes of Child Health & Human
Development (NICHD)
National Institutes of Health (NIH)
10 Center Drive, NIH Clinical Research
Center,
Room 1-3330 (Lab 1-3216), East
Laboratories
Bethesda, MD 20892
United States
301-4962315
stratak@mail.nih.gov

Pamela Stratton, MD
Office of the Clinical Director
Intramural Research Program
National Institute of Neurological
Disorders and Stroke (NINDS)
10 Center Drive
Building 10, Room 7-4647
Bethesda, MD 20892
United States
301-435-4068
strattop@mail.nih.gov

Rebecca Tryon, MS, MA, CGC
M Health Fairview
321 Church Street
6-160 Jackson Hall
Minneapolis, MN 55455
United States
612-624-1510
rtryon1@fairview.org

Ann Van Heest, MD

University of Minnesota
2450 Riverside Avenue S, Suite R200
Minneapolis, MN 55455
United States
612-273-1290
aprahl@umn.edu

Carter Van Waes, MD

National Institutes of Health
Division of Intramural Research
Building 10, Room 7N240D
10 Center Drive
Bethesda, MD 20814
United States
301-402-4216
vanwaesc@nidcd.nih.gov

John Wagner, MD

University of Minnesota
Pediatric BMT 660 MCRB
425 East River Road
Minneapolis, MN 55455
United States
612-626-2961
wagne002@umn.edu

Karen L Wilber, AuD

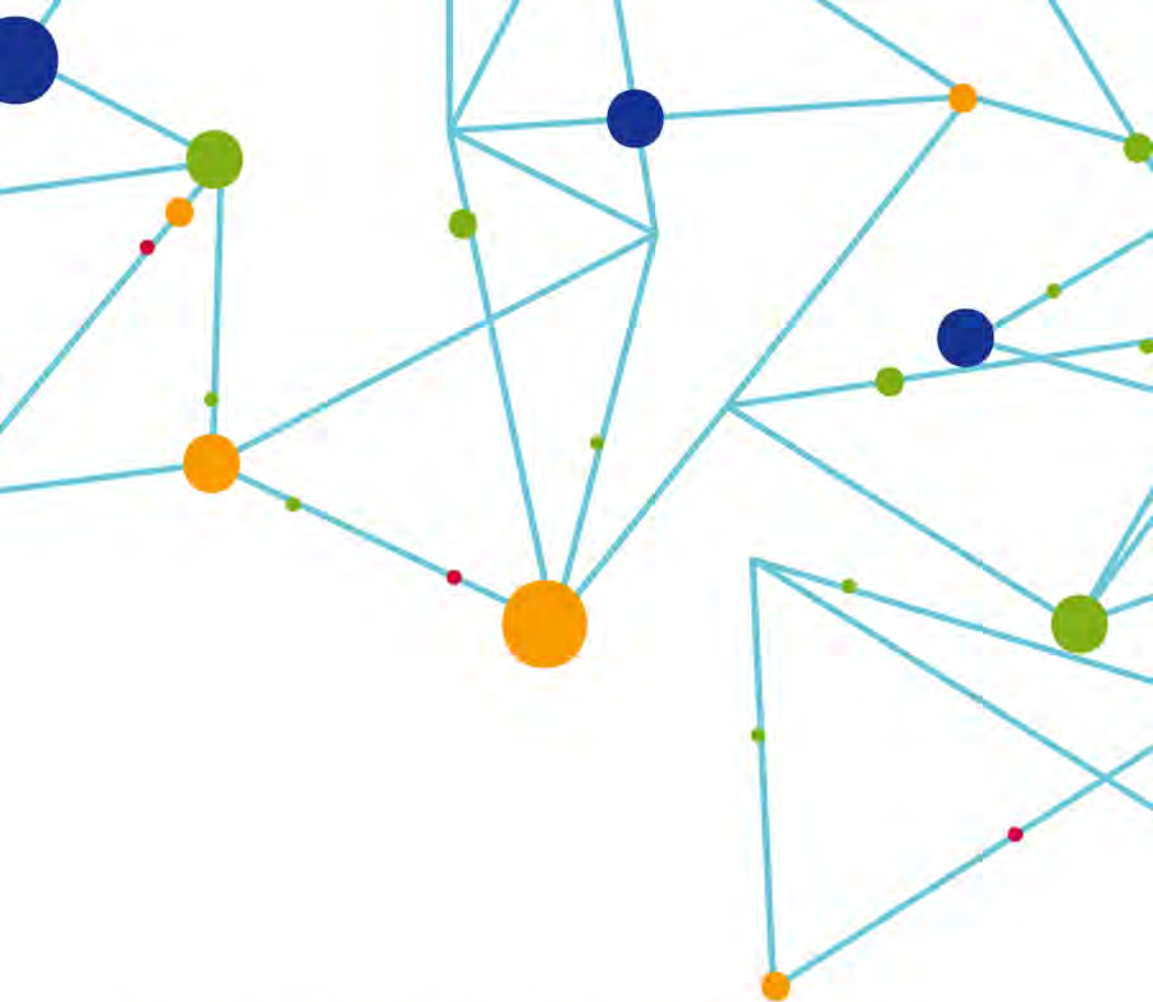
Boston's Children's Hospital
Department of Otolaryngology and
Communicative Enhancement
333 Longwood Avenue
Boston, MA 02115
United States
781-216-2999
karen.wilber@childrens.harvard.edu

William William, MD

Hospital BP, a Beneficencia Portuguesa
de Sao Paulo
Rua Martiniano de Carvalho, 965
Sao Paulo, Sao Paulo 01323-001
Brazil
+55-11-35056302
williamwilliamjr@gmail.com

Christopher Zalewski, PhD

National Institutes of Health
Otolaryngology Branch
Building 10, Room 5c422a
10 Center Drive
Bethesda, MD 20814
United States
301-596-5145
zalewski@nidcd.nih.gov



Pautas para el manejo clínico de la anemia de Fanconi, Quinta edición, es una publicación del Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi. La quinta edición es una revisión de la cuarta edición publicada en 2014. Los autores que colaboraron son médicos o proveedores de manejo clínico con experiencia en el tratamiento de pacientes con anemia de Fanconi (FA). Las recomendaciones en la quinta edición están basadas en evidencia científica y van dirigidas a médicos clínicos como el público objetivo principal. Los pacientes y las familias que deseen garantizar un tratamiento óptimo mejorando su comprensión de la FA también pueden beneficiarse de esta edición.

La quinta edición inicia con un breve resumen de los mecanismos moleculares de la vía de reparación del ADN y del proceso de pruebas de diagnóstico de la FA. En los capítulos subsiguientes, se examinan problemas de salud más específicos a los que se enfrentan las personas con FA, incluidos los problemas hematológicos, el carcinoma escamocelular, el cuidado dental y bucal, los cuidados ginecológicos, los cuidados dermatológicos, los problemas gastrointestinales, los trastornos endocrinos, los problemas de audición y oído y las anomalías esqueléticas. Las pautas concluyen con un resumen de las recomendaciones de manejo clínico para los pacientes con FA.



El Fondo de Investigación de la Anemia de Fanconi

(Fanconi Anemia Research Fund, FARF) es el líder mundial en adelantos en el campo investigativo y búsqueda de mejores tratamientos y una cura para la anemia de Fanconi (Fanconi Anemia, FA). Fue fundado en 1989 por los padres Lynn y David Frohnmayer con la misión buscar mejores tratamientos y una cura para la anemia de Fanconi y brindar servicios educativos y de apoyo a las familias afectadas en todo el mundo.

www.fanconi.org



**FANCONI ANEMIA
RESEARCH FUND**
Advancing Research. Supporting Families.