



Anemia de Fanconi

Fundación Anemia de Fanconi

1. RESUMEN

Nombre: Anemia de Fanconi (AF) OMIM: 227645, 227646, 227650, 300514, 600901, 603467, 609053, 609054, 610832, 613390, 613951, 614082, 614083, 615272, 616435, 617243, 617244, 617247, 617883.

Definición: Enfermedad hereditaria de muy baja frecuencia entre la población que fue descrita por primera vez en 1927 por el pediatra suizo Guido Fanconi. La Anemia de Fanconi (AF) suele manifestarse por malformaciones congénitas, aplasia medular (carencia de células sanguíneas) y alta predisposición tumoral.

Frecuencia: 1 paciente por cada 500.000.

Causas: La AF es una enfermedad compleja desde el punto de vista genético, ya que hasta el momento se han descrito 22 genes involucrados en esta enfermedad. La falta de función de cualquiera de estos 22 genes produce la enfermedad.

Herencia: La AF es una enfermedad genética recesiva en la mayoría de los casos. Por tanto, para que un individuo padezca esta enfermedad las dos copias (la heredada del padre y la heredada de la madre) de alguno de los genes involucrados en AF han de estar afectadas.

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

Las características clínicas asociadas a la Anemia de Fanconi son el retraso del crecimiento pre y postnatal, malformaciones renales, gastrointestinales, genitourinarias, cardíacas y esqueléticas, cabeza, ojos y boca pequeños, hipogonadismo, sordera parcial, anomalías cutáneas como híper o hipopigmentación y manchas "café con leche" y elevados niveles de α -fetoproteína en sangre. Tres de cada diez pacientes, sin embargo, no presentan malformación alguna.

Los problemas hematológicos suelen aparecer en la edad escolar, alrededor de los 7 años, aunque esto es muy variable. Las alteraciones hematológicas afectan a la mayor parte de los pacientes AF antes de los 40 años. El 90% de los casos se diagnostican antes de la adolescencia. Los pacientes muestran recuentos anormalmente bajos de células sanguíneas, tanto de glóbulos rojos (anemia), blancos (leucopenia) como

de plaquetas (trombopenia). La primera manifestación suele ser una trombopenia aislada en más de la mitad de los casos, observándose petequias o hematomas, o episodios de sangrado nasal o gastrointestinal. Posteriormente se hacen evidentes los signos de anemia que incluyen principalmente palidez, astenia y anorexia. La tendencia a padecer procesos infecciosos (secundaria a la deficiencia de glóbulos blancos) suele ser de aparición tardía. Una vez iniciada la afectación hematológica, la evolución suele conducir a la pancitopenia (anemia + leucopenia + trombopenia) en un periodo de tiempo extraordinariamente variable.

3. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

Diagnóstico clínico

Características clínicas utilizadas en el diagnóstico.

El diagnóstico basado en observaciones clínicas puede resultar extremadamente dificultoso debido a la gran variabilidad de síntomas que muestran los pa-

cientes AF. Este hecho, unido a que un 30% de los pacientes AF no muestran malformación alguna, supone que muchos pacientes AF sólo acuden al médico cuando los síntomas de la enfermedad hematológica son manifiestos. La marcada reducción de una o más series sanguíneas suele poner al especialista ante la sospecha de una anemia hereditaria, que debe ser confirmada mediante estudios clínicos adicionales, así como mediante análisis citogenéticos y moleculares.

Las malformaciones más frecuentemente asociadas a la AF son el retraso del crecimiento pre y postnatal, malformaciones renales, gastrointestinales, genitourinarias, cardíacas y esqueléticas, cabeza, ojos y boca pequeños, hipogonadismo, sordera parcial, anomalías cutáneas como híper o hipopigmentación y manchas “café con leche” y elevados niveles de a-fetoproteína en sangre. Tres de cada diez pacientes, sin embargo, no presentan malformación alguna.

Diagnóstico genético

Gen o genes responsables

La AF es una enfermedad compleja desde el punto de vista genético, ya que hasta el momento se han descrito 22 genes involucrados en esta enfermedad: *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG/XRCC9*, *FANCI*, *FANCI/BRIP1*, *BACH1*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C*, *FANCP/SLX4/BTBD12*, *FANCO/ERCC4/XPF*, *FANCR/RAD51*, *FANCS/BRCA1*, *FANCT/UBE2T*, *FANCU/XRCC2*, *FANCV/REV7*, *FANCW/RFWD3*.

Métodos de análisis, variantes detectadas y frecuencia de las mismas. Sensibilidad y especificidad de los métodos

La confirmación diagnóstica de la enfermedad se realiza mediante ensayos de fragilidad cromosómica (roturas de cromosomas) inducidas por agentes que generan enlaces cruzados en las cadenas de ADN. Estos estudios suelen realizarse sobre linfocitos de sangre periférica o fibroblastos de piel. Estos ensayos deben realizarse por laboratorios experimentados en el chequeo de enfermedades genéticas.

La Red Nacional de Investigación en Anemia de Fan-

coni ofrece a los pacientes españoles la realización de confirmaciones diagnósticas de la enfermedad AF, así como entrenamiento a laboratorios que deseen especializarse en estos ensayos. En aproximadamente un 20% de pacientes AF, la confirmación diagnóstica de la enfermedad puede ser particularmente compleja debido a un fenómeno conocido como mosaicismo somático. El mosaicismo somático deriva del hecho de que algunas células de la sangre pueden corregir, por diferentes mecanismos, la mutación del gen causante de la enfermedad, por lo que en la sangre del paciente cohabitan células AF y células sanas.

Penetrancia y anticipación

La penetrancia de la enfermedad genética es del 100%, siendo la expresividad muy variable. El diagnóstico del subtipo genético se realiza con técnicas de secuenciación (Sanger o NGS) y MLPA. En el contexto de investigación, se puede confirmar el subtipo genético con técnicas de complementación genética como complemento a las otras pruebas genéticas. Mediante el estudio mutacional se pueden identificar portadores de la enfermedad, y realizar estudios de diagnóstico prenatal o preimplantacional.

Otras patologías causadas por variantes en el gen o genes responsables

Los genes *FANCD1/BRCA2*, *FANCS/BRCA1*, *FANCN/PALB2*, *FANCI/BRIP1* y posiblemente *FANCM* están implicados en el síndrome del cáncer de mama y ovario familiar en portadores monoalélicos.

Utilidad clínica del diagnóstico genético

Influencia de la prueba genética sobre el manejo de la enfermedad

La terapia de elección para los pacientes AF se basa en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (médula ósea, sangre periférica movilizada o sangre de cordón umbilical) obtenidos a partir de donantes familiares sanos con identidad en el complejo histocompatibilidad HLA. Es imprescindible tener un diagnóstico genético fiable para poder utilizar los protocolos adecuados en un trasplante para los pacientes con AF.



Influencia de la prueba genética sobre el estilo de vida una persona en riesgo analizada

La confirmación diagnóstica implica evitar exposiciones genotóxicas como el alcohol y el tabaco debido al alto riesgo de cáncer de los pacientes. La anemia de Fanconi causa esterilidad en hombres y por tanto tiene efectos en las opciones reproductivas. La confirmación diagnóstica implica un estricto seguimiento clínico del paciente a lo largo de toda su vida.

Influencia del resultado de la prueba genética sobre la necesidad de analizar a otros familiares

Cuando los genes están implicados en predisposición tumoral en portadores, es importante realizar un adecuado seguimiento en una unidad hospitalaria de alto riesgo de cáncer. Es importante recibir un adecuado consejo genético en los familiares en riesgo, sobre todo en parejas consanguíneas.

Diagnóstico diferencial

Otros síndromes hereditarios caracterizados por el fallo de la médula ósea:

- Disqueratosis congénita.
- Anemia Diamond-Blackfan.
- Síndrome Shwachman-Diamond.
- Neutropenia congénita grave .
- Síndrome de trombocitopenia y aplasia radial (TAR) .
- Trombocitopenia amegacariocítica.

Otros síndromes con síntomas solapantes:

- Síndrome Baller-Gerold.
- Síndrome de Nijmegen.
- Síndrome de Rothmund-Thomson.
- Síndrome de Roberts.
- Síndrome de rotura cromosómica de Varsovia
- DK-focomelia.
- VACTERL con hidrocefalia.
- Síndrome Wiskott-Aldrich.

4. MANEJO DE LA ENFERMEDAD

Seguimiento hematológico

Los pacientes con anemia de Fanconi tienen un elevado riesgo de presentar anemia aplásica, síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide. Hay riesgo de padecer cualquier tipo de problema hematológico antes de los 25 años, aplasia medular alrededor de los 7 años y síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide alrededor de los 14 años. Por tanto, es muy importante realizar un control riguroso de sus parámetros hematológicos. A modo orientativo, los controles recomendados son los siguientes:

- El seguimiento hematológico del paciente ha de comenzarse desde el diagnóstico de su enfermedad.

MUESTRA	ANÁLISIS	FRECUENCIA
Sangre periférica	- Hemograma	3-4 meses
Aspirado médula ósea	- Mielograma - - Citogenética - Análisis CD34 ⁺ - Contenido	Cada 1-1,5 años, si no se observan cambios significativos

Trasplante hematopoyético de pacientes con Anemia de Fanconi

El donante ideal es un hermano HLA idéntico, pero los resultados con los donantes no emparentados HLA compatibles son también muy buenos. El pronóstico asociado al trasplante es mejor si el paciente ha recibido pocas transfusiones, si el paciente es joven, y si no ha desarrollado un proceso leucémico. Por tanto, en el caso de que el paciente posea un donante adecuado, es recomendable realizar el trasplante antes de que comience a requerir soporte transfusional, o cuando los estudios citogenéticos en la médula ósea sugieran el inicio de una mielodisplasia. De ahí la importancia del correcto seguimiento de estos pacientes a nivel de su sangre periférica y médula ósea. La Red Nacional de Investigación en Anemia de Fanconi ha estandarizado protocolos para el trasplante de estos pacientes de acuerdo a los me-

jores estándares internacionales, y ofrece información sobre centros especializados a quienes soliciten información al respecto.

Seguimiento y prevención de tumores de cabeza y cuello

Los pacientes con Anemia de Fanconi tienen una predisposición, mucho más elevada que el resto de la población, a desarrollar tumores sólidos. Por ello el seguimiento por especialistas que conozcan la enfermedad es de vital importancia. Hay un riesgo acumulado de padecer algún tipo de tumor a 40 años de un 25%. No hay casos descritos en pacientes menores de 10 años. En pacientes trasplantados el riesgo aumenta a partir del 5º año post-trasplante.

Síntomas en pacientes con tumores de cabeza y cuello	
Lesión oral	37%
Dolor	17%
Disfagia	14%
Odinofagia	14%
Perdida dentición	14%
Úlceras	7%
Masa Cuello	3%
Sangrado Bucal	3%

Las recomendaciones para revisiones y seguimiento rutinario son las siguientes:

VIGILANCIA	FRECUENCIA DEL SEGUIMIENTO
Cavidadbucal Nasofaringe Orofaringe Hipofaringe Laringe	Semestral, si no hay cambios significativos
En el caso de que haya: Lichenplanus Leucoplaquia Eritroplaquia	Toma de Biopsia y seguimiento cada 2-3 meses
Si hay lesión sospechosa de carcinoma	- Toma de Biopsia y seguimiento cada 2-3 meses - Radiografía anual

- Pacientes no trasplantados: desde los 10 años de edad.
- Pacientes trasplantados: desde el momento del trasplante independientemente de su edad.

Seguimiento y prevención de tumores ginecológicos

Riesgo estimado de cáncer de cérvix, vagina y vulva: 200-4000xmediana de edad: 25 años.

- Comienzo del seguimiento ginecológico: a partir de los 16 años o de la primera regla.
- Comienzo del seguimiento de mamas: a partir de los 20 años o de la primera regla.

VIGILANCIA	FRECUENCIA DEL SEGUIMIENTO
Frotis Papanicolaou Examen meticoloso del tracto genital inferior	Anual
Seguimiento endocrino	Anual
Test de Papiloma Virus	Anual

Cuidado dental de los pacientes con Anemia de Fanconi

Se recomienda iniciar las revisiones dentales a la edad de un año y medio y realizar 2 revisiones al año.

Se recomienda poner en contacto al dentista que trata a un paciente AF con su médico especialista, con objeto de que le informe sobre las posibles complicaciones asociadas a intervenciones bucales.

Se recomienda revisar lesiones persistentes, ulceraciones sospechosas o leucoplaquias y ponerse en contacto con el especialista por si fuera conveniente realizar una biopsia del tejido bucal.

Se recomienda también ponerse en contacto con el especialista, en el caso de sangrado continuado, o pérdidas dentales sin causa aparente.

En el caso de que el paciente presente niveles anormalmente bajos de plaquetas o glóbulos blancos,

conviene informar de ello al dentista, para prevenir hemorragias o infecciones en el caso de que el paciente vaya a ser sometido a una intervención dental.

5. CONSEJO GENÉTICO

Modo de herencia

Al tratarse en la mayoría de los casos de mutaciones recesivas, para que un individuo padezca AF, los dos alelos de un determinado gen FANC heredados de sus padres han de poseer la mutación patogénica.

Si un hombre y una mujer, ambos portadores de mutaciones en un determinado gen FANC tienen descendencia, 3 de cada 4 hijos, en promedio, serán sanos (en promedio, 2 serán portadores y 1 será completamente normal: no tendrá afectado ninguno de los dos alelos de dicho gen). No obstante, en promedio, 1 de cada 4 hijos poseerá mutaciones en ambos alelos, por lo que padecerá la enfermedad con una severidad difícil de definir con antelación.

En el caso del gen *FANCB*, al estar en el cromosoma X, todos los afectados son hombres y solo las madres son portadoras. En estas familias es muy importante detectar mujeres portadoras en edad reproductiva debido al alto riesgo de engendrar un hijo varón afecto.

Riesgo de los familiares

Los individuos que poseen una copia funcional y la otra mutada se definen como portadores de la enfermedad. Salvo en el caso de portadores con una mutación en los genes *FANCD1/BRCA2*, *FANCS/BRCA1*, *FANCN/PALB2* o *FANCI/BRIP1*, que afectan a una minoría de los pacientes, no existe ninguna evidencia de que portadores de AF posean riesgos de padecer enfermedades con mayor frecuencia que el resto de la población.

Otras consideraciones dentro del consejo genético

Es importante contactar con especialistas para recibir consejo genético que ayudará a una persona o una familia a entender el riesgo de padecer una en-

fermedad genética, educar a las personas sobre esa enfermedad y evaluar el riesgo de transmitir la enfermedad a sus hijos, para tener una adecuada planificación familiar y un correcto diagnóstico prenatal o preimplantacional.

Frecuentemente el asesor genético trabaja con familias para identificar a las personas en riesgo. De ser apropiado o necesario, hablará de test genéticos, interpretará resultados y supervisará todos los análisis adicionales, ayudas u opciones de investigación al alcance de los miembros de la familia.

Los asesores genéticos trabajan como parte de un equipo de salud, junto con médicos especializados, trabajadores sociales, enfermeras, genetistas clínicos y otros especialistas para ayudar a las familias a tomar decisiones informadas sobre su salud. También serán fuente de ayuda y apoyo en momentos difíciles.

6. CONTACTO

Si desea contactar con los especialistas que le puedan ayudar en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de pacientes con anemia de Fanconi puede hacerlo de la siguiente manera

Secretaría Fundación Anemia de Fanconi

Aurora de la Cal Villamayor

secretariaFAF@anemiadefanconi.org

Tfn: 654617808

<http://anemiadefanconi.org/>

7. PUBLICACIONES DE INTERÉS

Guía básica para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con Anemia de Fanconi. http://anemiadefanconi.org/sites/default/files/guia-basica-fa_2.pdf

Guía para las revisiones del otorrinolaringólogo en pacientes con Anemia de Fanconi. http://anemiadefanconi.org/sites/default/files/revisiones-otorrinolaringologo_2.pdf