Artículo de revisión
Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):730-734.

Anemia de Fanconi

Fanconi anemia.

Alejandro Hernández-Martínez

Resumen

La anemia de Fanconi es una enfermedad hereditaria con patrón de transmisión autosómico recesivo, asociada con múltiples mutaciones en al menos 20 genes cuyos productos forman parte de los mecanismos de reparación del material genético en las células. Estas mutaciones generan inestabilidad cromosomal que resulta en manifestaciones clínicas muy diversas, las más características son la insuficiencia de médula ósea, anormalidades congénitas y alta predisposición a neoplasias. El diagnóstico clínico de este trastorno es difícil, no sólo por su heterogeneidad, sino también porque es poco sospechado, se necesitan pruebas de laboratorio específicas para poder confirmarlo. De la misma manera, el tratamiento de la enfermedad es difícil porque está enfocado principalmente al manejo de los síntomas y a la prevención de afecciones asociadas, por lo que la anemia de Fanconi debe ser conocida para poder dar a los pacientes el seguimiento correcto.

PALABRAS CLAVE: Anemia de Fanconi; enfermedades de la médula ósea; enfermedades genéticas congénitas.

Abstract

Fanconi anemia is a hereditary disease with an autosomal recessive transmission pattern, associated with multiple mutations on at least 20 genes whose products are part of the cell's genetic material repair mechanisms. These mutations produce chromosomal instability, which results in diverse clinical manifestations; the most characteristic is bone marrow failure, congenital abnormalities and a high predisposition to neoplasms. Clinical diagnosis of this disorder is difficult, not only due to its heterogeneity but also because is little suspected, being necessary laboratory test to allow confirmation. In like manner, treatment of the disease is difficult as its mainly focused on symptoms management and prevention of associated conditions, therefore Fanconi anemia needs to be known in order to be able to give patients a correct follow up.

KEYWORDS: Fanconi anemia; Bone Marrow Diseases; Genetic Diseases, Inborn.

Estudiante, Facultad de Medicina, GI Medicina Interna, Línea de Investigación en Hematología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Recibido: 7 de diciembre 2017

Aceptado: 9 de mayo 2018

Correspondencia
Alejandro Hernández Martínez
alejandro.hernandez@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como
Hernández-Martínez A. Anemia de Fanconi. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):730-734.
DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1836

ANTECEDENTES

En los organismos existen mecanismos de reparación del material genético que permiten mantener la estabilidad del genoma: la anemia de Fanconi es una enfermedad humana poco frecuente, asociada con defectos en estos mecanismos.[1] La incidencia global de este trastorno al momento del nacimiento es de aproximadamente 3 por un millón de nacidos, pero ésta es una cifra variable porque la distribución de los genes mutados es diferente según la población que se esté estudiando, por lo que la anemia de Fanconi puede alcanzar frecuencia de incluso 1 por 181 en algunos grupos étnicos.[2,3] Debido a su baja frecuencia, esta afección, reportada por primera vez en 1927 por el pediatra suizo Guido Fanconi, ha llevado a que países como Italia, Alemania y Estados Unidos creen registros nacionales e internacionales, para obtener datos confiables que permitan entender mejor este complejo trastorno.[4] En este artículo se revisa la bibliografía acerca de la anemia de Fanconi con el fin de divulgar el conocimiento actual de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

Como trastorno multisistémico, la anemia de Fanconi se distingue por una constelación de signos y síntomas, los más sugerentes son las malformaciones somáticas, la tendencia a padecer cáncer y la insuficiencia de médula ósea; de hecho, la anemia de Fanconi es la causa hereditaria más frecuente de síndromes de insuficiencia de médula ósea.[5] Respecto a las malignidades, son especialmente frecuentes la leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico, así como el carcinoma escamocelular de cabeza y cuello y de la región genital.[6,7] Aunque la insuficiencia de médula ósea suele aparecer durante la primera y segunda décadas de la vida, en la mayoría de los casos la anemia de Fanconi comienza a sospecharse cuando aparece la pancitopenia.[8] Myers y su grupo reportaron disfunción del sistema inmunitario en individuos con anemia de Fanconi sin antecedente de cáncer ni trasplante de médula ósea, expresada en la disminución del número y la función de los linfocitos B, T CD4+ y NK, así como respuesta disminuida a los antígenos.[9] La baja estatura también forma parte de la manifestación clínica de esta enfermedad, porque los pacientes tienen anormalidades endocrinas, el eje de la hormona del crecimiento es uno de los afectados, por lo que se ha planteado la asociación diagnóstica entre la anemia de Fanconi y el síndrome de Laron.[10]

En un estudio efectuado en la Universidad de Minnesota se encontró al menos una anormalidad del sistema nervioso central o de la base del cráneo en 61% de los pacientes con anemia de Fanconi que se evaluaron por resonancia magnética, con mayor incidencia de neurohipófisis ectópica, hipoplasia de la adenohipófisis, platibasia, entre otras anormalidades respecto a una cohorte sin el trastorno.[11] Las anormalidades oculares se han reportado en más de un tercio de los pacientes con anemia de Fanconi, con manifestaciones oftálmicas de diversa localización, aparición y fisiopatología.[12] De la misma manera, las malformaciones del oído y la pérdida de la audición, especialmente la conductiva, también tienen mayor incidencia en los pacientes con anemia de Fanconi, incluso al compararlos con pacientes diagnosticados con otros síndromes hereditarios de insuficiencia de medula ósea, como la anemia de Diamond-Blackfan, el síndrome de Shwachman-Diamond y la disqueratosis congénita.[13] En un estudio realizado en los Países Bajos se reportó prevalencia de pérdidas auditivas de 55.2% en pacientes con este trastorno, de las que en 37.9% fue bilateral, por lo que también se aconseja seguimiento por parte del servicio de otorrinolaringología de estos pacientes.[14]

Diagnóstico

El diagnóstico clínico suele ser difícil por la variabilidad de manifestación entre individuos, por lo que el método principal para confirmar el diagnóstico de la anemia de Fanconi es la prueba de ruptura cromosomal, que las Guías de Anemia de Fanconi recomiendan realizar en pacientes con anormalidades congénitas que se acompañen de hallazgos sospechosos de esta enfermedad, como pigmentación anormal de la piel, retardo del crecimiento y alteraciones hematológicas.[15,16] Esta prueba se apoya en la hipersensibilidad celular de los afectados a agentes entrecruzadores de cadenas de ADN, como la mitomicina C y el diepoxibutano, a los que se exponen linfocitos o fibroblastos de los pacientes para identificar rupturas cromosomales y figuras radiales, que son altamente características de la enfermedad.[8,17] Las técnicas sin agentes alquilantes han probado ser poco sensibles y poco específicas, se aconseja realizar los procedimientos con mitomicina C y diepoxibutano, este último es el más específico.[15] Por el fuerte componente genético de la anemia de Fanconi, se han propuesto estrategias diagnósticas moleculares, como páneles de genes o secuenciaciones, que permitan el diagnóstico rápido, preciso y costo-efectivo en la rutina clínica.[18] La determinación de las variantes patogénicas familiares es necesaria para poder realizar pruebas moleculares prenatales o preimplantación, así como para la detección de portadores.[19]

Mutaciones asociadas

La anemia de Fanconi tiene un patrón de transmisión principalmente autosómico recesivo, con mutaciones ligadas al trastorno en al menos 20 genes implicados en las vías de reconocimiento del daño y reparación del ADN, donde las mutaciones del FANCA representan alrededor de 64% de los casos del trastorno.[5,7] En conjunto con las transformaciones de FANCC y FANCG, las alteraciones de estos tres genes representan aproximadamente 90% de las mutaciones de esta enfermedad y se vinculan estrechamente con el fenotipo clásico de malformaciones somáticas, tendencia a padecer cáncer e insuficiencia de médula ósea.[11]

Es importante conocer el genotipo de estos pacientes porque se ha propuesto que la manifestación clínica está influenciada por el tipo y la localización de las mutaciones, como ocurre con el gen FANCL, donde las mutaciones del marco de lectura o del N-terminal causan manifestaciones más graves.[20] De la misma manera, los pacientes con mutaciones en el gen FANCG, cuya función parece ser importante en el ensamblaje de complejos multiproteicos, tienen citopenia más grave y ocurrencia más temprana y, en mayor proporción, de leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico.[8] No obstante, incluso cuando existe correlación entre genotipo y fenotipo, la variabilidad en la manifestación clínica aún es aparente, incluso en un mismo subgrupo, como es el caso de las mutaciones en el gen FANCF, que tienen un amplio rango de manifestaciones fenotípicas.[21]

También se ha encontrado que las mutaciones bialélicas del gen BRCA2, que tiene un papel importante en la reparación de apareamientos incorrectos del ADN, causan anemia de Fanconi con fenotipo atípico, en el que predominan los tumores embrionarios agresivos y las malignidades hematológicas sobre la insuficiencia de médula ósea.[11] En la población sin anemia de Fanconi, las mutaciones monoalélicas del gen BRCA2, así como de otros genes de la vía FA/BRCA, representan predisposición al cáncer de mama.[22]

Asimismo, se han encontrado subtipos asociados con genes que no pertenecen directamente a la vía FA/BRCA, como el de la E3 ubiquitin ligasa RFWD3.[1] Los pacientes con anemia de Fanconi

DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1836

con variante de alelos AA del gen ALDH2, que codifica la enzima aldehído deshidrogenasa 2, muestran insuficiencia de médula ósea más grave y más acelerada que los pacientes con alelos diferentes en este gen, así como síndrome mielodisplásico de aparición temprana, lo que demuestra que hay complejas interacciones en el progreso de la enfermedad.[23] Otro gen que al mutar genera un fenotipo de anemia de Fanconi es el REV7, también conocido como MAD2L2, que tiene diversas funciones celulares asociadas con vías de síntesis, regulación y reparación del ADN, pero cuyo papel en la anemia de Fanconi aún se desconoce.[24]

Manejo y tratamiento

Ante el diagnóstico de anemia de Fanconi se recomienda seguir un plan de manejo en un centro especializado en hemato-oncología donde se realice vigilancia periódica de los sistemas potencialmente afectados por la enfermedad, así como evaluación genética en parientes del caso índice para identificar otros sujetos posiblemente afectados.[5] Los análisis citogenéticos también parecen ser útiles en el seguimiento de estos pacientes como predictores del riesgo de leucemia, porque la ganancia de material cromosomal en 3q, así como las pérdidas en 5q y las alteraciones del cromosoma 11 pueden indicar evolución clonal a leucemia mieloide aguda.[6]

En cuanto al carcinoma escamocelular, debido a que los pacientes con anemia de Fanconi son un grupo con alto riesgo de padecer cáncer bucal, se recomienda que los mismos pacientes o sus tutores realicen exámenes periódicos de la cavidad bucal en casa como medida de detección temprana de lesiones en la mucosa, aunque se ha reportado inexactitud si quien realiza el examen no tiene el conocimiento o el adiestramiento necesario.[25] Debido a que estos pacientes tienen hipersensibilidad a ciertas quimioterapias y alta toxicidad frente a radioterapias, los tratamientos contra el carcinoma escamocelular se ven limitados, lo que hace que la prevención tome aún más importancia.[26] La alta prevalencia de este tipo de cáncer en esta población podría explicarse por la alta prevalencia del virus del papiloma humano en los individuos con anemia de Fanconi en relación con individuos sanos reportada en algunos estudios, por lo que es igualmente importante aplicar medidas de prevención, como la vacunación contra el virus del papiloma humano.[27,28] Sin embargo, esta asociación no está clara y los datos publicados a la fecha son inconsistentes.[29]

Para el tratamiento, las transfusiones sanguíneas pueden ayudar al alivio de los síntomas, pero el trasplante de células hematopoyéticas es la única alternativa curativa de la insuficiencia de médula ósea y de la leucemia que se asocia con la anemia de Fanconi.[4,12] A pesar de ser un tratamiento efectivo, la exposición a la radiación y la enfermedad de injerto contra huésped aumentan el riesgo de cáncer, por lo que están en estudio alternativas libres de radiación de este procedimiento, algunas con efectividad comprobada, aunque aún sin la evidencia suficiente para ser estandarizadas.[7,17] En la experiencia de Alhuraiji y su grupo, la edad juega un papel importante en el pronóstico de los pacientes con trasplante de células hematopoyéticas, con mayor toxicidad reportada en adolescentes y adultos jóvenes, por lo que deben tomarse en cuenta múltiples factores al momento de optar por este tratamiento.[30]

REFERENCIAS

1. Knies K, et al. Biallelic mutations in the ubiquitin ligase RFWD3 cause Fanconi anemia. Doi: 10.1172/JCI92069.
2. Aftab I, et al. Analysis of FANCC gene mutations (IVS4+4A>T, del322G, and R548X) in patients with Fanconi anemia in Pakistan. Doi: 10.3906/sag-1506-53.
3. Aymun U, et al. Screening for mutations in two exons of FANCG gene in Pakistani population. Doi: 10.5507/bp.2017.030.
4. Risitano AM, et al; RIAF Contributors. Twenty years of the Italian Fanconi Anemia Registry: where we stand

and what remains to be learned. Doi: 10.3324/haematol.2015.133520.

5. Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia. Doi: 10.1111/bjh.14615.
6. Borges ML, et al. Molecular cytogenetic approach to characterize novel and cryptic chromosome abnormalities in childhood myeloid malignances of Fanconi anemia. Doi: 10.1097/MPH.0000000000000720.
7. Mehta PA, et al. Radiation-free, alternative-donor HCT for Fanconi anemia patients: results from a prospective multi-institutional study. Doi: 10.1182/blood-2016-09-743112.
8. Solanki A, et al. Characterization of two novel FANCG mutations in Indian Fanconi anemia patients. Doi: 10.1016/j.leukres.2016.11.013.
9. Myers KC, et al. Impaired immune function in children and adults with Fanconi anemia. Doi: 10.1002/pbc.26599
10. Castilla-Cortazar I, et al. Fanconi anemia and Laron syndrome. Doi: 10.1016/j.amjms.2017.02.001.
11. Johnson-Tesch BA, et al. Fanconi anemia: correlating central nervous system malformations and genetic complementation groups. Doi: 10.1007/s00247-017-3817-x.
12. Denny M, et al. Fanconi anemia presenting as bilateral diffuse retinal occlusive vasculopathy. Doi: 10.1097/ICB.0000000000000219.
13. Kalejaiye A, et al. Otologic manifestations of Fanconi anemia and other inherited bone marrow failure syndromes. Doi: 10.1002/pbc.26155
14. Verheij E, et al. Hearing loss and speech perception in noise difficulties in Fanconi anemia. Doi: 10.1002/lary.26480.
15. Chbili C, et al. [Cytogenetics study of chromosomal instability in Fanconi anemia in Tunisia]. Doi: 10.1684/abc.2014.0983. French.
16. Sevilla-Montoya R, et al. Heterogeneous diagnoses underlying radial ray anomalies. Doi: 10.1007/s12098-016-2270-4.
17. Ebens CL, et al. Hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia: current evidence, challenges and recommendations. Doi: 10.1080/17474086.2016.1268048.
18. Pilonetto DV, et al. A strategy for molecular diagnostic of Fanconi anemia in Brazilian patients. Doi: 10.1002/mgg3.293
19. Madjunkova S, et al. Fanconi anemia founder mutation in Macedonian patients. Doi: 10.1159/000355191.
20. Wu W, et al. Novel homozygous FANCL mutation and somatic heterozygous SETBP1 mutation in a Chinese girl with Fanconi anemia. Doi: 10.1016/j.ejmg.2017.04.008
21. Tryon R, et al. Phenotypic variability in patients with Fanconi anemia and biallelic FANCF mutations. Doi: 10.1002/ajmg.a.37998
22. Mantere T, et al. Finnish Fanconi anemia mutations and hereditary predisposition to breast and prostate cancer. Doi: 10.1111/cge.12447.
23. Yabe M, et al. The phenotype and clinical course of Japanese Fanconi anaemia infants is influenced by patient, but not maternal ALDH2 genotype. Doi: 10.1111/bjh.14243
24. Bluteau D, et al. Biallelic inactivation of REV7 is associated with Fanconi anemia. Doi: 10.1172/JCI88010
25. Pivovar A, et al. Mouth examination performance by children's parents and by adolescents in Fanconi anemia. Doi: 10.1002/pbc.26622.
26. Smetsers SE, et al. Noninvasive molecular screening for oral precancer in Fanconi anemia patients. Doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0220.
27. Sauter SL, et al. Oral human papillomavirus is common in individuals with Fanconi anemia. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0097-T.
28. Katzenellenbogen RA, et al. Skin and mucosal human papillomavirus seroprevalence in persons with Fanconi anemia. Doi: 10.1128/CVI.00665-14
29. Winer RL, et al. Detection of human papillomavirus in the oral cavities of persons with Fanconi anemia. Doi: 10.1111/odi.12286
30. Alhuraiji A, et al. Hematopoietic stem cell transplant in adolescent and young adults with Fanconi anemia is feasible with acceptable toxicity, with those surviving 100 days posttransplant having excellent outcomes. Doi:10.6002/ect.2015.0364.

DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1836