

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

*Anemia de Fanconi*

Autor

*Marcely Jesús Barcia Piguave*

Curso & Paralelo

*Cuarto semestre "A"*

Asignatura

*Fisiopatología*

Fecha

*10 de diciembre del 2017*

Manta- Manabí - Ecuador



## **Resumen**

La anemia de Fanconi es una enfermedad que se caracteriza por inestabilidad cromosómica, es también un síndrome autosómico recesivo. Sus manifestaciones clínicas se basan en una insuficiencia medular progresiva, diversas anomalías congénitas e incremento en la predisposición a padecer enfermedades malignas. Se han identificado hasta 19 genes de esta enfermedad, esto según a una de las publicaciones más actuales realizadas por las revista "EL MUNDO" en el 2016. los avances han continuado, de tal forma que ahora es posible investigar la relación entre el genotipo de AF y la naturaleza y severidad del fenotipo clínico. El tratamiento de la AF es también objeto de una intensa investigación que actualmente se centra en el trasplante de progenitores hematopoyéticos, e incluso con la reparación de las células madre hematopoyéticas a través de la sangre con aparente éxito hasta la actualidad y en la terapia génica todavía en fase de investigación clínica.

### **Abstrac**

Fanconi's anemia is a disease that is characterized by chromosomal instability, is also a syndrome autosomic recessively. Your clinical manifestations are based on a fundamental progressive insufficiency, diverse congenital anomalies and I increase in the predisposition to suffer malignant diseases. They have identified up to 19 genes of this disease, this as according to one of the most current publications realized by the article " THE WORLD " in 2016.los advances have continued, in such a way that now it is possible to investigate the relation between AF's genotype and the nature and severity of the clinical phenotype. The treatment of the AF is also an object of an intense investigationthat nowadays centres on the progenitors' transplant hematopoyéticos, and enclosedly with the repair

## Introducción

Este ensayo tiene como objetivo dar a conocer sobre una de las enfermedades raras que afectan al sistema hematopoyético. La anemia de Fanconi es una enfermedad pediátrica rara cuya prevalencia es de 1/250.000-1/350.000 de los nacidos vivos (Rosenberg et al. 2011)

Si bien se ha mencionado el sistema hematopoyético está formado por los tejidos que dan soporte a la generación, maduración y reciclaje de los componentes de la sangre, así como los órganos que acogen estas células fuera del torrente sanguíneo. Por tanto, el sistema hematopoyético comprende la sangre, la médula ósea y los tejidos extramedulares como son el timo, y los ganglios del sistema linfático.

Los trastornos que afectan a este sistema son innumerables desde los más comunes como una anemia aplásica hasta la ya mencionada anemia de fanconi, el motivo por el cual he decidido dar a conocer sobre la misma es debido a que entre las enfermedades raras, esta es una de ellas y a la vez su diagnóstico resulta difícil no solo por su incidencia sino también por los demás síndromes que la acompañan.

A veces esta anemia se relaciona con otros síndromes como Bloom, Ataxia telangiectasia, Diamond Blackfan y Cockayne. Todos ellos muestran una cierta desprotección frente a agentes que generan inestabilidad genómica y predisposición al cáncer (Arlett and Lehmann, 1978). En el caso de la anemia de fanconi, la alteración que origina la enfermedad se manifiesta con grave repercusión en el compartimento del complejo mayor de histocompatibilidad, afectando a la hematopoyesis del paciente.

La importancia del diagnóstico temprano de la misma radica no solo en tratar la enfermedad sino dar esperanzas de aun más tiempo de vida y disminuir las complicaciones que puedan presentarse en el desarrollo de la enfermedad. A continuación se dan a conocer los avances investigativos que se han logrado en base a la anemia de Fanconi con el objetivo cada vez más cerca de lograr su diagnóstico precoz.

## Desarrollo

*“El pediatra Guido Fanconi describió en el año 1927 el caso de tres hermanos aquejados de un tipo de anemia perniciosa familiar, conocida hoy como anemia de Fanconi (AF) (Fanconi, 1927). Esta enfermedad hereditaria se presenta en varias formas recesivas y también se conoce una variante ligada al cromosoma X. Se cataloga dentro de las enfermedades raras ya que afecta a cerca de 1-3 por 1.000.000 de habitantes, con una frecuencia de portadores estimada en 1 por cada 200-300 habitantes (Casado et al., 2007). Es importante reseñar que en España el grupo de complementación “A” supone cerca del 80% de los casos. Más aún, en la población de la etnia gitana española el 100% de los pacientes presentan una mutación en el gen FANCA, con una frecuencia de portadores de una mutación característica en el 4º exón que alcanza 1/60 (Callen et al., 2005). En Estados Unidos el porcentaje de casos Fanconi “C” es mayor que en Europa (Kennedy and D’Andrea, 2005; Wang, 2007; Shimamura and Alter, 2010), llegando incluso a alcanzar una frecuencia de portadores de 1/88 en algunas comunidades, como los judíos asquenazíes (Rosenberg, Tamary, and Alter, 2011).” (Roncero, 2013)*

*“Se trata de un síndrome multigénico autosómico recesivo. Para que un individuo padezca la enfermedad es necesario que ninguna de las dos copias del gen sea funcional. Si tan sólo una de ellas es no funcional, el individuo será portador de la enfermedad pero no la padecerá. Si dos individuos portadores de mutaciones en el mismo gen tienen descendencia, el 50% de su descendencia será portadora por tener una de las dos copias afectada, el 25% poseerá ambas copias funcionales, individuos sin mutaciones, y el 25% tendrá ambas copias no funcionales; éstos son los enfermos de AF. Hasta el momento se han descrito 8 genes distintos involucrados en esta enfermedad. Estos genes han sido identificados por análisis de complementación habiéndose clonado seis de ellos. Recientemente un séptimo gen de AF ha sido identificado como BRCA2 y su implicación es bien conocida en la susceptibilidad al cáncer de mama. Mutaciones bialélicas en BRCA2 se han observado en las células FANCB y FANCD1 sugiriéndose que éste es el gen implicado en ambos subtipos” (M. Sagasetta de Ilurdoz, 2003)*

En la actualidad gracias a los grandes esfuerzos investigativos se ha aclarado que la anemia de Fanconi es una de las anemias aplásicas, y se ha considerado como una de las anemias hereditarias mortales y esto se debe a que los pacientes suelen presentar anomalías congénitas que pueden ser desde insignificantes hasta muy serias. La mayoría de los pacientes tienen mayor predisposición a padecer cáncer, incluso se ha planteado que estos pacientes tienen una alta incidencia de leucemia.

Según los estudios ya realizados se ha demostrado que los cromosomas de estos pacientes tienden a presentar translocaciones y aunque aún no se sabe las razones por las que sucede esto, en realidad es una característica que se demuestra en los exámenes de laboratorio y que ayudan al diagnóstico.

La Anemia de Fanconi se considera dentro del grupo de las anemias aplásicas hereditarias, como aún no se ha planteado las causas por las que se produce se la denominan también como una anemia aplásica idiopática.

Después de los estudios realizados en el 2003, a partir de ahí hasta el 2008 avanzó mucho la investigación de los genes de anemia de Fanconi se reconocieron 13 genes de los mismos que continuarán ayudando al diagnóstico de la misma.

A partir de una Conferencia de Consenso auspiciada por Fanconi Anemia Research Fund que se realizó en Chicago, Illinois, el 11 y 12 de abril de 2008, se realizó la publicación del planteamiento de lineamientos que examinan las cuestiones más particulares a las que se enfrenta el paciente con AF.

La Conferencia de Consenso se orientó según las consideraciones generales en las que se plantea los avances hasta la actualidad, se determinaron los fundamentos subyacentes para recomendaciones. Entre los cuales están: La AF es una enfermedad muy rara, por lo que se recomendó asesoría genética y planificación familiar para prevenir la incidencia de la misma, ya que el tratamiento requiere especialización la misma a la que la mayoría de pacientes no obtiene acceso; La AF es un trastorno crónico muy complicado, por lo que amerita un tratamiento en base a un ensayo y seguimiento longitudinal para definir el tratamiento correcto de acuerdo a la especialidad médica y quirúrgica

que requiera; se considera como una afección de sistemas múltiples, el monitoreo del paciente debe incluir una evaluación auditiva, valoración de los asuntos del sistema endocrino y el tracto gastrointestinal, y supervisión de cáncer a largo plazo; y como ya se menciono es un trastorno propenso al cáncer; y a la vez es un trastorno con muchas exigencias psicosociológicas, con esto hace referencia a la paciencia que conlleva la evolución de esta enfermedad, la sensibilidad ante a los asuntos como gastos la sofisticación y la disponibilidad de asesoría medica y familiar y el trauma emocional resultante de este diagnóstico; el diagnostico subyacente y la gran cantidad de fármacos necesarios para el tratamiento podrían exponer al paciente a riesgos particulares debido a las reacciones cruzadas entre los fármacos; y por último se destaca el hecho de que las familias recurren a la medicina alternativa por diversas razones.

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la AF se agrupan en cuatro grandes grupos:

Defectos o anomalías físicas existentes al nacimiento, *“la piel está afectada en el 60% de los casos presentando manchas café con leche o lunares de gran tamaño. Puede existir una hiperpigmentación generalizada dando lugar a una “piel bronceada”. Le siguen en frecuencia las anomalías en el primer dedo y brazo presentes en el 50% de los niños, que consisten en ausencia del dedo, pulgares bífidos o supernumerarios y ausencia o hipoplasia de radio. Otras anomalías esqueléticas menos frecuentes son la displasia congénita de cadera, malformaciones espinales, escoliosis, anomalías costales, sindactilias o alteración en la implantación en los dedos de los pies. Las anomalías gonadales y del desarrollo sexual afectan al 37% de los varones y al 3% de las mujeres y consisten en hipogonadismo, criptorquidia, hipospadias, útero bicorne, aplasia de útero o vagina, etc.”* (M. Sagaseta de Ilurdoz, 2003)

Endocrinopatías y fallo en el crecimiento, *“se encuentran hasta en el 80% de los niños estudiados<sup>18</sup>. Consisten en baja talla, déficit de hormona de crecimiento, hipotiroidismo, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinismo y diabetes mellitus.”* (M. Sagaseta de Ilurdoz, 2003)

Manifestaciones hematológicas, *“la AF se caracteriza por un fallo medular progresivo que origina una pancitopenia en sangre periférica, responsable de la astenia, anorexia, infecciones y síntomas de sangrado. Una vez iniciada la alteración hematológica, los pacientes evolucionan hacia la pancitopenia en una mediana de 3 años.”* (M. Sagaseta de Ilurdoz, 2003)

A veces esta anemia se relaciona con otros síndromes como Bloom, Ataxia telangiectasia, Diamond Blackfan y Cockayne. Todos ellos muestran una cierta desprotección frente a agentes que generan inestabilidad genómica y predisposición al cáncer (Arlett and Lehmann, 1978). En el caso de la anemia de fanconi, la alteración que origina la enfermedad se manifiesta con grave repercusión en el compartimento del complejo mayor de histocompatibilidad, afectando a la hematopoyesis del paciente

En cuanto al diagnóstico es importante hacer la aclaración que no es lo mismo el síndrome de Fanconi que la anemia de Fanconi, si bien la primera es un síndrome que se presenta en los riñones comúnmente durante la niñez mientras que en la anemia de Fanconi los pacientes pueden presentar anomalías en los riñones e incluso pueden darse en ambas las complicaciones en el crecimiento del paciente pero el tratamiento para cada una es distinto y es importante no confundir.

El diagnóstico de AF debe observar minuciosamente a aquellos pacientes con determinadas anomalías físicas, fallo medular, mielodisplasia y leucemia mieloide aguda. La confirmación del diagnóstico se realiza mediante los tests clásicos de sensibilidad citogenética, roturas cromosómicas, utilizando agentes como el DEB, que induce enlaces cruzados entre las cadenas de DNA, o MMC22.

Otros aspectos a tener en cuenta en el diagnóstico es que los glóbulos rojos se encuentran macrocíticos o más bien se presentan en las formas que los recién nacidos tienen, y para esto no solo se utilizan las pruebas de recuento sino también aspiración y biopsia de la medula ósea para ayudar al diagnóstico.



*“Nadie sabe con certeza cuánto tiempo puede vivir un individuo con AF. La enfermedad es impredecible. Según los casos que se han reportado al Registro Internacional de Anemia de Fanconi, la media de la esperanza de vida es aproximadamente de 22 años. Pero la esperanza de vida para cualquier individuo puede distar ampliamente de la “media”.” (Frohnmayr, 2000).*

El tratamiento está enfocado en prolongar la supervivencia y ubicar en las mejores condiciones clínicas a estos pacientes. Es así que para el tratamiento de las anomalías físicas es necesario que estos pacientes se sometan a rigurosos exámenes y es necesario actuar con rapidez y eficacia ya que si el fallo medular progresa las condiciones de realizar tratamientos quirúrgicos resultara complicada. El tratamiento del fallo medular, se resume en el estudio de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de sus familiares, mas efectivamente del hermano y padres para conocer la existencia o no de un donante para un trasplante de progenitores hematopoyéticos, ha sido este uno de los métodos más usados de tal forma que se había considerado la única forma de aumentar el promedio de vida del paciente y las medidas tomadas podían ser realmente espeluznantes según mi criterio, ya que las familias optaban por procrear un nuevo ser para que este pudiese ser donante al hermano, me parece realmente algo inhumano y creo ha sido tema de discusión por mucho tiempo, debido a la violación de los derechos humanos que están siendo violentados al nuevo ser, ya que este proceso afectaría totalmente su salud. *“También existen evidencias de que la administración de andrógenos a pacientes pudiera ayudar a prevenir el fallo de MO (Scheckenbach et al., 2012). Pero resulta un punto controvertido dada la incidencia de cáncer de hígado que en ocasiones se ha asociado a estos fármacos (Velazquez and Alter, 2004).” (Roncero, 2013)*

A pesar de que estos tratamientos aún no han logrado erradicar con totalidad esta enfermedad, y es casi imposible que esto suceda, se sigue en constante investigación y realización de ensayos como el publicado en la revista “EL MUNDO” de Madrid el 23 de febrero del 2016, este ensayo consiste en la llamada teoría “taxi” que consiste en demostrar que se puede estudiar las células madre hematopoyéticas al extraerlas de la sangre y no de su medula ósea, y todo esto por medio de la nueva generación de lentivirus que se

emplean como *taxi*. Es decir, el vehículo para llegar hasta las células del paciente y corregir el defecto congénito de la enfermedad. La primera parte del trabajo estuvo a cargo de la coordinadora Cristina Díaz de Heredia en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona. "EL MUNDO" menciona que después de 10 años de trabajo, este paso es sólo el principio de otro largo camino por delante. «Científicamente esta información es muy valiosa, pero entendemos que para las familias sólo la curación tiene sentido». Aunque aclara que su objetivo está dirigido al diagnóstico precoz por parte del médico familiar y pediatra.

## **Conclusión**

Es realmente innumerable la cantidad de enfermedades raras que existen en el mundo como la estudiada en este ensayo la AF, pero la problemática no es esta sino que debido a su escasa incidencia su diagnóstico es complicado y es que no solo se considera rara por su minúscula incidencia sino por sus manifestaciones clínicas, ya que al realizar el diagnóstico pueden existir falencias. La anemia de Fanconi es considerada una enfermedad que afecta múltiples sistemas y es que es lo más acertado si su afectación principal es a las células madre hematopoyéticas, de tal forma que afecta a todo el organismo y sus complicaciones resultan degenerativas en el transcurso de la enfermedad. El promedio de vida de los pacientes es limitado, pero gracias a los avances investigativos cada día el aumento de probabilidad de supervivencia aumenta, otro punto importante es que debido a que no se logra el diagnóstico precoz, los pacientes no logran alcanzar los tratamientos que ayudarán a su supervivencia y esto a su vez es un problema de salud pública ya que la mayoría de los pocos pacientes que la padecen no tienen las posibilidades para obtener estos tratamientos y esto trae consigo problemas psicosociales, ya que no existe una cura para esta enfermedad, la familia y el paciente deberán enfrentar nuevos retos para continuar con un estilo de vida sumamente complicado debido a las manifestaciones clínicas que se presentan en el transcurso de la enfermedad.

La ciencia a lo largo de la historia ha logrado avances espectaculares al parecer solo es cuestión de tiempo y arduo trabajo el que queda resultados exitosos. Entonces será necesario mientras esto sucede lograr el objetivo de la mayoría de estudios ya realizados, el diagnóstico eficaz y precoz.

## Trabajos citados

- Frohnmayer, L. y. (2000). *Anemia de Fanconi: Un Manual Para las familias y sus medicos.*
- M. Sagasetta de Ilurdoz, J. M. (2003). Anemia de Fanconi. Consideraciones actuales. *Scielo.*
- Roncero, G. G. (2013). *GENE THERAPY AND CELL REPROGRAMMING IN MOUSE MODELS OF MONOGENIC HEMATOPOIETIC STEM CELL DISEASES.* Madrid: FACULTAD DE CIENCIAS DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR.

## Linkografia

- <https://revistageneticamedica.com/2017/08/04/rfwd3-anemia-fanconi/>
- <http://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/trastornos-de-la-sangre/anemia/introducci%C3%B3n-a-la-anemia>
- <http://www.elmundo.es/salud/2016/02/23/56cb06e1e2704ef8258b4572.html>
- <http://fanconi.org/images/uploads/other/SpanishHandbook31.pdf>
- <http://www.asoc-anemiafanconi.es/imagenes/aeaffaes.pdf>
- <http://www.reverso.net/translationresults.aspx?lang=ES&direction=espanol-ingles>