



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), mayo-junio 2024,
Volumen 8, Número 3.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i3

ACTUALIZACIÓN EN ANEMIA DE FANCONI: BASES GENÉTICAS, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

**ACTUALIZATION IN FANCONI ANEMIA:
GENETIC BASES, CLINICAL CHARACTERISTICS,
DIAGNOSIS AND TREATMENT**

Adriana Ruiz Rodríguez
Caja Costarricense de Seguro Social

Diana Quiroz Ruiz
Investigador Independiente

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i3.12065

Actualización en Anemia de Fanconi: Bases Genéticas, Características Clínicas, Diagnóstico y Tratamiento

Adriana Ruiz Rodríguez¹adriruro@gmail.com<https://orcid.org/0000-0002-1479-3879>

Caja Costarricense de Seguro Social

Diana Quiroz Ruizdianamquiroz18@gmail.com<https://orcid.org/0009-0005-8249-022X>

Investigador Independiente

RESUMEN

La anemia de Fanconi es un trastorno hereditario autosómico recesivo, poco frecuente. Se asocia con al menos 22 genes y produce fragilidad cromosómica, lo que implica defectos en la reparación del ADN, que a su vez conlleva a la aparición de tumores sólidos y hematológicos, principalmente leucemia mieloide aguda. El estándar de oro para el diagnóstico es la prueba de fragilidad cromosómica donde se observan anomalías después de ser expuesto a diepoxibutano o a la mitomicina C. El tratamiento comúnmente utilizado es el trasplante de médula ósea, sin embargo, este se asocia con la aparición de otros tumores, por lo que ahora se estudian terapias génicas.

Palabras clave: anemia de Fanconi, anemia, leucemia, tumores sólidos

¹ Autor principal

Correspondencia: adriruro@gmail.com

Actualization in Fanconi Anemia: Genetic Bases, Clinical Characteristics, Diagnosis and Treatment

ABSTRACT

The Fanconi Anemia is a rare autosomal recessive inherited disorder. It is associated with at least 22 genes and causes chromosomal fragility, which implies defects in DNA repair, leading to the development of solid tumors and hematologic malignancies, mainly acute myeloid leukemia. The gold standard for diagnosis is the chromosomal fragility test, where anomalies are observed after the exposure to diepoxybutane or mitomycin C. The commonly used treatment is the bone marrow transplant, however, this can also be associated with the development of other tumors, so gene therapies are now being studied.

Keywords: Fanconi anemia, anemia, leukemia, solid tumors

Artículo recibido 28 mayo 2024

Aceptado para publicación: 30 junio 2024



INTRODUCCIÓN

La anemia de Fanconi (AF) fue descrita inicialmente por el Dr. Guido Fanconi quien observó a una familia de 3 hermanos que presentaban anomalías físicas severas y anemia perniciosa (Fanconi, como se citó en Moreno et al., 2021).

La AF es un trastorno hereditario poco frecuente que involucra un defecto en la reparación del ADN. Los efectos clínicos son una depleción progresiva en la función de la médula ósea, presencia de pancitopenia progresiva, aplasia medular (AM), malformaciones congénitas variables y un alto riesgo de desarrollar tumores hematológicos y sólidos desde muy jóvenes. Dentro de los tumores más comunes se encuentran cáncer de esófago, cáncer epitelial de cabeza y cuello, cáncer oral y, principalmente, leucemia mieloide aguda (LMA); además suelen tener una alta sensibilidad a citoquinas proinflamatorias y agentes alquilantes. (Dufour y Perri, 2022; Moreno et al., 2021).

Los pacientes con AF, además del fenotipo hematológico, presentan talla baja, malformaciones renales y del eje radial, cambios en la pigmentación de la piel, microcefalia y otras características clínicas.

Un estudio del 2024 mostró que las vías de AF estaban presentes fragmentariamente en opistocontos nasales tales como *S. rossetta*, *C. owczarzaki*, *M. brevicollis* y *S. arctica* y en muchos linajes de hongos. Este estudio sugiere que hay una forma mínima de AF en linajes de hongos que divergieron temprano (Barua et al., 2024).

En esta revisión se pretende analizar las bases genéticas, características clínicas, diagnóstico y tratamiento de la AF, con el objetivo de actualizar en este tema y considerar las terapias futuras.

Bases Genéticas

La AF es un trastorno multisistémico de base genética. Es una patología autosómica recesiva que produce fragilidad cromosómica, lo que repercute en defectos para reconocer y reparar el ADN dañado, lo que a su vez predispone a pancitopenia, síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda (Sanmartín Matute, 2023).

Es causada por mutaciones que inactivan los 2 alelos en 1 de los genes de reparación del ADN *FA/BRCA* (Dufour y Pierri, 2022).

Los genes asociados son *FANCA*, *FANCC*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG/XRCC9*, *FANCI*, *FANCJ/BRIP1*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C*,



FANCP/SLX4, *FANCQ/ERCC4*, *FANCS/BRCA1*, *FANCT/UBE2T*, *FANCU/XRCC2*, *FANCV/REV7*, *FANCW/RFWD3*, *FANCB* y *FANCR/RAD51*. Los 2 últimos genes difieren en cuanto al patrón autosómico recesivo, mientras que *FANCB* tiene un patrón de herencia recesivo ligado al X, el *FANCR/RAD51* presenta un patrón autosómico dominante *de novo* (Moreno et al., 2021).

Las proteínas codificadas por los genes anteriormente mencionados, participan en las vías de reparación de los enlaces cruzados de hebras (ECH) del ADN (dañados por carcinógenos del medio ambiente, quimioterapéuticos, productos del metabolismo del alcohol, cigarro, acetaldehído y malondialdehído), a través de monoubiquitización homóloga y recombinación; así como también interfieren en funciones de detoxificación de aldehídos, en la regulación del ciclo celular en la vía p53/p21 y la fosforilación oxidativa (Dufour y Pierri, 2022; Moreno et al., 2021; Peake y Noguchi, 2022).

En un estudio realizado por Milleti y colaboradores (2020) descubrieron que las proteínas de estas vías también mantienen la integridad de la información genética y el metabolismo extracelular.

Los ECH son un tipo letal de daño del ADN que ocurre cuando 2 nucleótidos de ADN de bandas opuestas se entrecruzan por medio de enlaces covalentes, lo que provoca que se bloquee tanto la replicación como la transcripción del ciclo celular, haciendo imposible separar la doble cadena del ADN. La unión de las cadenas no homólogas es visible y se logran contabilizar en los estudios de cromosomas en la metafase (Barua et al., 2024; Martínez-Balsalobre et al., 2023).

Consecuente a la disrupción de estas vías, hay una acumulación de daño en el genoma y un agotamiento de las células madre hematopoyéticas, lo que conlleva a una inestabilidad cromosómica, malformaciones congénitas y a la falla en la médula ósea (FMO) y al cáncer (Dufour y Pierri, 2022; Moreno et al., 2021; Peake y Noguchi, 2022).

Las mutaciones en los genes *FANC* son la causa más frecuente de AF. Los genes *FANC-A*, *-B*, *-C*, *-D*, *-E*, *-F*, *G*, *-L* y *M* codifican a las proteínas que forman el complejo *core*, las cuales monoubiquitinizan el complejo *FANCI/FANCD1* formado por el dímero de *FANC2* y *FANCI* (del Valle et al., 2020).

Del Valle y colaboradores (2020) evaluaron la presencia de 14 mutaciones perjudiciales en genes AF en 1021 pacientes en el contexto de cáncer hereditario, encontraron que el 3,4% de los pacientes tenían una variante patogénica. Los genes más frecuentemente mutados fueron *FANCA*, *FANCL* y *FANCM*.

Así mismo, la mutación que encontraron más frecuente entre pacientes con cáncer fue en *FANCL*, específicamente la mutación c.1111_1114dup, esta se localiza en el último exón del gen.

La anormalidad más común es la ganancia del cromosoma 1q, pero no necesariamente indica la transformación inminente, mientras que la monosomía 7/del(7q) se considera un marcador de transformación (Dufour y Pierri, 2022).

En el caso de la ganancia del cromosoma 3q se asocia con mal pronóstico y muy comúnmente precede a monosomía 7/del(7q) (Dufour y Pierri, 2022).

Las anormalidades en *RUNX1* incluyen traslocaciones críticas, lo que indica que se debe realizar de carácter urgente un trasplante de células madre hematopoyéticas (Dufour y Pierri, 2022).

Por su parte en el año 2024 Ramanagoudr-Bhojappa junto con otros investigadores realizaron un análisis a 6 pacientes con AF, los cuales eran heterocigotos para la variante de *FANCA* c.3624C>T en un alelo y una variante secundaria *FANCA* patogénica en el otro alelo. Ellos demostraron que la variante c.3624C>T es patogénica e induce a un empalme aberrante que es hipomórfico y produce una expresión disminuida del correcto producto de empalme, esto conlleva a que se forme una pequeña cantidad de proteína WT *FANCA*. El estudio reveló que la función residual, es suficiente para disminuir el daño al ADN, lo que explica la demora en el inicio del FMO y a una supervivencia mayor.

Además de las mutaciones bialélicas en los genes AF, se sabe también que ciertas mutaciones en un solo alelo, se asocia con predisposición al cáncer de seno y/o de ovario, estos genes son: *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *PALB2* y *RAD51* (del Valle et al., 2020).

Signo y Síntomas

Dentro de los síntomas que sufren estos pacientes se encuentran: fatiga extrema, falta de aliento, piel pálida, sensación de mareo, dolores de cabeza, dolor en el pecho, infecciones frecuentes, moretones de fácil aparición y sangrados nasales. Por su parte, el signo por excelencia de la enfermedad es el fallo medular (FMO) (Sanmartin Matute, 2023).

Características Clínicas

Los pacientes con AF presentan en diferentes porcentajes las siguientes características fenotípicas, según el sitio anatómico:



Piel

El 64% de los pacientes presentan hipo o hiper pigmentación en la piel generalizada (Sanmartin Matute, 2023). Las áreas de hiperpigmentación son principalmente en el tronco, cuello, ingle y axilas (Moreno et al., 2021).

Además, tienen un riesgo incrementado de padecer cáncer de piel (Martínez-Balsalobre et al., 2023).

Craneofacial

La cara es muy característica, presentan una forma triangular, pliegues epicánticos bilaterales, micrognatia e hipoplasia facial media. También es común la craneosinostosis y frente prominente. Además, el 38% tienen ojos con microftalmia, hipo o hipertelorismo, fisuras palpebrales pequeñas, almendradas, estrabismo y cataratas. Por su parte los oídos tienen pabellones auriculares prominentes, bajos, rotados, microtia, conductos auditivos pequeños o ausentes, falta de membrana timpánica, esclerosis de huesecillos del oído medio (Moreno et al., 2021).

El cuello comúnmente es corto y puede estar presente la deformidad de Sprengel y la anomalía Klippel-Feil (Moreno et al., 2021; Sanmartin Matute, 2023).

Un estudio transversal elaborado por De Castro Ávila y otros investigadores en el 2014, evaluaron las características craneofaciales de 15 pacientes con AF y encontraron apariencias dolicofacial en el 52% de los individuos, braquifacial en el 28% y mesofacial en el 20%; también observaron discrepancias significativas maxilar - mandibular.

Alteraciones esqueléticas

Los defectos en los miembros son los más sugestivos para el diagnóstico, no obstante, no son observados en todos los pacientes. Un 71% presentan problemas en el eje radial (hipoplasia talar, ausencia o hipoplasia del radio, del pulgar o de ambos, pulgar flotante, bífido, digitalizado o desplazado), en la columna (espina bífida, fusión vertebral, xifosis, agenesia o hipoplasia sacra), en el tórax (ausencia clavicular, anormalidades costales), en los miembros torácicos (anormalidad humeral, hipoplasia o aplasia cubital, braquidactilia, aracnodactilia) y en miembros pélvicos (enfermedad de Perthes, displasia o luxación de cadera, asimetría de extremidades inferiores, pie equino varo) (Moreno et al., 2021; Sanmartin Matute, 2023).

Riñón y tracto urinario

El 34% presentan riñón ectópico, en herradura, rotado, hipoplásico o ausente, hidronefrosis, hidroureter, reflujo y estenosis uretral (Sanmartin Matute, 2023).

En el caso de los pacientes a los que ya se les ha efectuado un TMO, hay una asociación importante con daño agudo al riñón e hipertensión. Munhoz da Cunha y colaboradores estudiaron en el 2022 a 107 pacientes con AF recién trasplantados y encontraron que el 18.7% presentaron antes de los 2 años del trasplante, insuficiencia renal aguda.

Genital y reproductivo

Hay presencia de hipogenitalismo y disgenesia gonadal. El 20% de los pacientes masculinos presentan micropene, hipospadias, pene con cuerda, fusión penoescrotal, fimosis, criptorquidia, testículo atroficos o ausentes (Sanmartin Matute, 2023).

Se ha estudiado que mutaciones en las vías de señalización de AF, específicamente en los genes *FANC/M/A/G/B/C* se asocian con azoospermia no obstructiva o a oligospermia (Xu et al., 2025).

Por su parte, las pacientes femeninas poseen ovarios displásicos o ausentes, útero bicorne, hipoplasia o aplasia uterina, atresia o hipoplasia vaginal, fusión o hipoplasia de labios valvulares (Sanmartin Matute, 2023).

Las pacientes femeninas normalmente no alcanzan la edad reproductiva y la mayoría son infértiles. Las pocas mujeres que logran el embarazo comúnmente desarrollan preclampsia y eclampsia, lo que a su vez conlleva a parto prematuro, además de un progreso rápido de FMO. El manejo obstétrico es complejo y se ha recomendado el uso liberal de transfusiones, para disminuir el riesgo de hipoxia fetal y complicaciones maternas (Escalante-Gómez y Jiménez-Torrealba, 2008).

Cardiopulmonar

Algunos pacientes presentan persistencia de conducto arterioso, defecto septal ventricular, estenosis pulmonar o aórtica, atresia pulmonar, coartación de aorta, doble arco aórtico, tetralogía de Fallot, cardiomiopatía (Sanmartin Matute, 2023).

Se ha descrito un caso de un paciente adolescente con AF que presentó embolismo pulmonar masivo, citopenia moderada y deficiencia de antitrombina III (François et al., 2024).



Gastrointestinal

Solo el 5% de los pacientes tienen anomalías gastrointestinales, tales como fístula gastroesofágica, atresia duodenal, yeyunal o anal, atresia de vías biliares, membrana duodenal, páncreas anular, malrotación y obstrucción intestinal (Moreno et al., 2021; Sanmartin Matute, 2023).

Snyder y colaboradores (2024) encontraron anomalías en las enzimas hepáticas de pacientes con AF, asociado con daño al hígado persistente y con mayor riesgo en aquellos con TMO.

Sistema nervioso central (SNC)

Muchos pacientes con AF suelen presentar microcefalia, hidrocefalia, malformaciones arteriales del SNC, hipófisis anormal o pequeña, ausencia del cuerpo calloso, malformación de Arnold-Chiari, ventrículo único, defecto del tubo neural, hipoplasia cerebelar y ventrículos dilatados en el SNC (Moreno et al., 2021; Sanmartin Matute, 2023).

Puede encontrarse también lo que se conoce como Síndrome neuroinflamatorio de la Anemia de Fanconi, donde los pacientes muestran debilidad de los miembros, papiledema, dolor de cabeza, disfagia, cambios visuales y convulsiones; es importante destacar que este síndrome no corresponde a una enfermedad maligna (Barlett et al., 2024).

Tumores sólidos

El 28 % de los pacientes con AF al llegar a los 40 años ya han presentado un tumor sólido. El carcinoma más frecuentemente asociado es el de células escamosas de cabeza y cuello, principalmente en cavidad oral, donde la lengua es la más comúnmente afectada.

El riesgo de carcinoma de células escamosas oral (CCEO) es de 200 a 1000 veces mayor en pacientes con AF que la población en general y, un punto a considerar es que el TMO se considera un factor de riesgo para sufrir un CCEO; de ahí la recomendación de monitorear la cavidad oral de los pacientes con AF (Marcos Santana et al., 2024). Al respecto, Tang y otros investigadores (2024) formularon una hipótesis que indica que los niveles de expresión en saliva de microARN tiene el potencial de predecir el riesgo de desarrollar CCEO en pacientes con AF (Tang et al., 2024).

Funcionales

A nivel endocrino, más del 60% de los pacientes pueden presentar retraso en el crecimiento, debido a la deficiencia hormonal, hipotiroidismo o metabolismo anormal de la glucosa y la insulina. También

pueden cursar con disfunción hipotálamo-hipofisiaria, obesidad, dislipidemia y síndrome metabólico (Moreno et al., 2021; Sanmartin Matute, 2023).

El análisis de las complicaciones hematológicas al ser la principal y con mayor prevalencia, se analizará en un apartado completo.

Sistema Hematológico

Las células hematológicas presentan inestabilidad cromosómica, producto del daño no reparado y el paso a mitosis sin una reparación adecuada del ADN. Lo anterior conduce a una depleción de las células hematopoyéticas por senescencia celular y al FMO, SMD o LMA (Moreno et al., 2021).

La edad en que inicia el FMO varía entre individuos, pero en promedio inicia a los 7 años y rara vez aparece en la etapa de lactancia, y ya a los 40 años el 98% tienen alteraciones hematológicas (Moreno et al., 2021; Sanmartin Matute, 2023).

El FMO es la manifestación más comúnmente asociada, generalmente al inicio de la enfermedad hay trombocitopenia o leucopenia seguido de anemia en pocos casos. En ocasiones se observa macrocitos y un incremento en la hemoglobina fetal. Después y como resultado del FMO se observa pancitopenia (Moreno et al., 2021). Los paciente con AF tienen un alto riesgo de padecer SMD, que comúnmente precede a la LMA (Moreno et al., 2021).

Además, los pacientes con AF tienen una probabilidad 500 veces más alta de padecer LMA que la población en general, la misma es difícil de tratar y se considera de mal pronóstico (Marcos Santana et al., 2024; Martínez-Balsalobre et al., 2023).

En un estudio de Steinberg-Shemer junto a otros investigadores (2020) observaron que el 30% de los pacientes, durante el tiempo analizado, presentaron SMD, leucemia y/o tumores sólidos. La edad media para el SMD fue 13.3 años y para la leucemia 10.8 años.

Es importante destacar, que Sheik y colaboradores (2024) encontraron que individuos con una delección heterocigota, tienen también una alta probabilidad de desarrollar enfermedad neoplásica hematológica.

Mortalidad

La AF es una enfermedad de mal pronóstico y tiene una tasa de supervivencia baja, si no se detecta a tiempo. La esperanza de vida para los pacientes con AF es entre 20 a 30 años (Martínez-Balsalobre et al., 2023).



A los 40 años estadísticamente han fallecido el 81% de los pacientes (Sanmartin Matute, 2023).

Incidencia y Prevalencia

La AF es una enfermedad rara, de hecho, solamente 1 de cada 300 personas es portadora y la incidencia es 1 en 300 000 nacimientos vivos, con una prevalencia de 1 a 9 por millón. (Moreno et al., 2021; Sanmartin Matute, 2023).

La frecuencia de la mutación varía según las poblaciones. Se ha descrito en todas las razas y grupos étnicos, pero con mayor prevalencia en Sudáfrica, judíos ashkenazi y gitanos españoles; además, es más frecuente en mujeres que en hombres en una relación de 2:1, respectivamente (Moreno et al., 2021).

Diagnóstico

Una de las características principales de la AF es su instauración gradual durante la primera década de la vida, generalmente el primer hallazgo es la trombocitopenia, seguida de la neutropenia y finalmente la anemia propiamente; en la mayor parte de los casos se llega a una aplasia medular severa, pero la expresión completa de la pancitopenia es variable y puede durar de meses a años (Escalante-Gómez y Jiménez-Torrealba, 2008).

El diagnóstico de AF se sospecha en pacientes jóvenes con FMO en presencia o no de las malformaciones clásicas, con historia familiar de FMO, ruptura espontánea cromosomal o desbalance en 1q,3q o en la traslación 7q encontradas durante el diagnóstico de SMD o LMA (Dufour y Pierri, 2022).

También la AF se puede intuir cuando hay presencia de tumores de inicio temprano en los sitios clásicos de AF y una excesiva toxicidad después de dosis estándar de quimioterapia (Dufour y Pierri, 2022).

La confirmación del diagnóstico se da con la prueba de fragilidad cromosómica (considerado el estándar de oro), donde se observa una fragilidad cromosómica anormal vista en la metafase de linfocitos de sangre periférica cultivados en fitohemaglutinina, después de la exposición a agentes que entrecruzan el ADN tales como el diepoxibutano o la mitomicina C (Dufour y Pierri, 2022; Escalante-Gómez y Jiménez-Torrealba, 2008).

Es posible que ocurran mosaicos como consecuencia de eventos moleculares, lo que provoca una corrección de las mutaciones en las células madre hematopoyéticas o en un linfocito progenitor; de esta forma podría darse un falso negativo en el test de fragilidad cromosómica en sangre periférica, pero si

la sospecha clínica persiste, el test se puede efectuar en cromosomas de células no sanguíneas como fibroblastos de piel o folículo de cabello y si da positivo se confirma la identificación de un mosaico de AF (Dufour y Pierri, 2022). De esta forma es posible diferenciar a través de la prueba con mitomicina C los mosaicos de AF y otros pacientes con fallo en médula ósea diferente a AF (Repczyńska et al., 2024).

Por su parte, también hay pruebas moleculares como el Western Blott y la secuenciación de nueva generación (Moreno et al., 2021). Esta última ha tenido resultados precisos y eficientes en el diagnóstico, pero hay algunos problemas relacionados con la interpretación o con resultados inconclusos (Dufour y Pierri, 2022).

En la actualidad se está promoviendo el uso de tecnologías de nueva generación para la secuenciación de ADN como la secuenciación del exoma que permite caracterizar a los pacientes con AF, independientemente del subtipo (Bogliolo y Surrallés, 2015).

Un diagnóstico pronto permite anticipar las posibles complicaciones y su pronóstico (Moreno et al., 2021).

Tratamiento

Lo ideal es monitorear el momento preciso para un TMO y evaluar el grado de pancitopenia, la presencia de SMD, LMA y/o anormalidades citogenéticas, los tipos de donadores y de células madre disponibles y la eficacia del tratamiento sin trasplante (Dufour y Pierri, 2022).

El TMO es urgente en casos de SMD o LMA, pero si están activos tienen baja supervivencia comparado cuando están en remisión (Dufour y Pierri, 2022).

Una vez diagnosticado se requiere una evaluación hematológica que incluya el conteo con diferencial de glóbulos blancos, niveles séricos de inmunoglobulinas, inmunofenotipo de sangre periférica, respuesta a vacunas, aspirado de médula ósea (para valorar morfología, citogenética e inmunofenotipado) y la biopsia de médula ósea, donde se realice la localización de progenitores mieloides y blastos aumentados en tinción de CD34 y CD117 (Dufour y Pierri, 2022).

También se requiere un estudio extrahematológico del hígado, riñón corazón, tracto urinario y gastrointestinal, esqueleto, evaluación de las funciones auditivas, visuales y endocrinas, una resonancia

magnética de cerebro con angiografía de pituitaria y una evaluación de tumores típicamente asociados con AF con atención a la cavidad oral (Dufour y Pierri, 2022).

Un estudio de cohorte con 149 pacientes con AF reveló que después del TMO 45 pacientes habían fallecido, la tasa de mortalidad fue de 30.2% con una media de 12.3 años (Ayas et al., 2024).

A pesar de que el tratamiento estándar es el TMO, este se asocia con exposición a la radiación o quimioterapia, complicaciones inmunológicas, infecciones por organismos oportunistas, inmunosupresión prolongada o mayor riesgo de morbilidad. De ahí que la ciencia se ha preocupado por buscar nuevas terapias, dentro de las cuales están surgiendo terapias de adición de genes, editaje del genoma con nucleasa CRISPR-Cas9, generación de células madre hematopoyéticas a partir de células madre pluripotentes inducidas y por último el desarrollo de terapias con ARNm (Martínez-Balsalobre et al., 2023).

Para algunos investigadores la terapia de genes es un procedimiento seguro, sin embargo, recomiendan estudios clínicos longitudinales para valorar los efectos de la terapia en la AF, para posteriormente, considerarlo como un tratamiento estándar (Shafqat et al., 2024).

CONCLUSIONES

La AF es una enfermedad rara, pero de alta importancia dada su asociación con tumores y especialmente con LMA.

El tratamiento siempre ha sido TMO, pero este se asocia con la aparición de otros tumores y enfermedades, por lo que es necesario buscar otras posibles alternativas que proporcionen una mejor calidad de vida y que disminuya la mortalidad entre los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Ayas, M; Al-Hashim, F; Siddiqui, K; Al-Jefri, A; Al-Ahmari, A; Ghemlas, I; Al-Saedi, H; Al-Anazi, A; Khan, H; Qaatan, D & Al-Seradi. (2024). Hematopoietic stem cell transplantation in patients with Fanconi anemia: a report of late effects and psychosocial adjustment in life. *Bone Marrow Transplantation*, 59(1), 141-143, 2024
- Bartlett, A; Wagner, J; Jones, B; Wells, S; Sabulski, A; Fuller, C & Davis, S. (2024). Fanconi Anemia Neuroinflammatory Syndrome (FANS): Brain Lesions and Neurologic Injury in Fanconi Anemia. *Blood Advances*, 12, 577.



- Barua, D; Plecha, M & Muszewska, A. (2024). A mínima Fanconi Anemia complex in early diverging fíngi. *Sci Rep*, 14, 9922. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60318-w>
- Bogliolo, M & Surrallés, J. (2015). Secuenciación del exoma en anemia de Fanconi : del diagnóstico al descubrimiento de un nuevo gen. Universitat Autònoma de Barcelona.
- De Castro Ávila, L. F.; Martina, W. D. ; Cândido, L; Inácio, S. A.; Bonfim, C. & de Oliveira Rivas, M. (2014). A study of facial pattern in patients with fanconi anemia. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 51(1),83-89.
- Del Valle, J; Rofes, P; Moreno-Cabrera, J. M. ; López-Dóriga, A; Belhadl, S; Vargas-Parra, G; Teulé, A; Cuesta, R; Muñoz, X; Campos, O; Salinas, M; de Cid, R; Brunet, J; González, S; Capellá, G; Pineda, M; Feliubadaló, L & Lázaro, C. (2020). Exploring the role of mutations in Fanconi Anemia genes un hereditary cancer parienta. *Cáncer*, 12(4), 829. <https://doi.org/10.3390/cancers12040829>
- Dufour, C & Pierri, F. (2022). Modern management of Fanconi anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2022(1), 649-657. <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000393>
- Escalante-Gómez, C & Jiménez-Torrealba, J. (2008). Anemia de fanconi y embarazo: una combinación inusual. *AMC*, 50(2), 112-113.
- François, P; Rouffiange, L; Schiffllers, S; Philippet, P & Chantrain, C. (2024). Diagnosis of Fanconi Anaemia in child with massive pulmonary embolism: case report and literature review. *Belgian Journal of Pediatrics*, 26(1), 04-29.
- Marcos Santana, N. C.; Velasco Pandé de Sena, A. C; da Silva Rocha, P. A.; Almeida de Arruda, J. A.; Torres-Pereira, C. C.; Guimarães-Abreu, L.; Fournier, B.; Warnakulasuriya, S & Aparecida Silva, T. (2024). Oral cancer and oral potentially malignant disorders in patients with Fanconi anemia – A systematic review. *Oral oncology*, 150, 106699. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2024.106699>
- Martínez-Balsalobre, E; Guervilly, J. H; Asbeck-van der Wijst, J; Pérez-Oliva, A. B. & Lachaud, C. (2023). Beyond current treatment of Fanconi Anemia: What to advances in cell and Gene-based approaches offer? Review. *Blood Reviews*, 60, 101094. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101094>



- Milleti, G; Strocchio, L; Pagliara, D; Girardi, K; Carta, R; Mastronuzzi, A; Locatelli, F & Nazio, F. (2020). Canonical and noncanonical Roles of Fanconi anemia proteins: Implications in cancer predisposition. *Cancers (Basel)*, 12(2684). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32962238>
- Moreno, O. M; Paredes, A. C.; Suárez-Obando, F & Rojas, A. (2021). A update on Fanconi anemia: Clinical, cytogenetic and molecular approaches (Review). *Biomedical Reports*, 15(3). <https://doi.org/10.3892/br.2021.1450>
- Munhoz da Cunha, M; Carvalho Barrero, F; Nichele, S; Trennepohl, J; Ribeiro, L; Loth, G; Koliski, A; de Almeida Pinto, T; Mello, A; Pasquini, R; de Castro Sylvestre, L & Bonfilm, C. (2022). Kidney complications in 107 Fanconi anemia patients submitted to hematopoietic cell transplantation. *European Journal of Pediatrics*, 1-9.
- Peak, J. D., & Noguchi, E. (2022). Fanconi anemia: current insights regarding epidemiology, cancer, and DNA repair. *Human Genetics*, 141 (12), 1811-1836.
- Ramanagouda Ramanagoudr-Bhojappa, R; Tryon, R; Lach, P; Donovan, F; Maxwell, R; Rosenberg, A; MacMillan, M. L., Wagner, J. E.; Auerbach, A. X.; Smogorzewska, S. & Chandrasekharappa, S. C. (2024). *FANCA* c.3624C>T (p.Ser1208=) is a hypomorphic splice variant associated with delayed onset of Fanconi anemia. *Blood Adv*, 8(4),899-908. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011888>
- Repczyńska, A; Jułga, K; Koren, A; Skalska-Sadowska, J; Wysocki, M; Zaucha-Prażmo, M; Drabło, K; Bossowski, A; Dembowska-Bagińska, B; Wachowiak, J; Bucinski, A & Haus, O. (2024). Cytogenetic findings in Polish patients with suspected Fanconi anemia. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*, 33(4), 361-368
- Sanmartin Matute, N. B. (2023). Anemia de Fanconi. Características clínicas. *Recomiendo*, 7(3), 113-133. <https://doi.org/10.26820/recimundo/7>.
- Shafqat, S; Tariq, E; Parnes, A.C; Dasouki, M; Ahmed, S & Hashmi, S. K. (2021). Role of gene therapy in Fanconi anemia: a systematic and literature review with future directives. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 14(4),290-301



- Sheikh, T; Peffer, A; Bellisimo, D; Aarabi, M & Yatsenko, S. (2024). P082: Increased risk of hematology neoplasms in individuals with heterozygous deletion of a Fanconi anemia gene. *Genetics in Medicine*, 2(1),100964. <https://doi.org/10.1016/j.gimo.2024.100964>
- Snyder, A; Campbell, K; Lane, A; Mehta, P. A; Myers, K; Davies, S & Koo, J. (2024). Liver abnormalities are frequent and persistent in patients with Fanconi anemia. *Blood Adv*, 8(6),1427-1438. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023012215>
- Steinberg-Shemer, O; Goldberg, T. A.; Yacobovich, J; Kevin, C; Koren, A; Revel-Vilk; Ben-Ami, T; Kuperman, A. A.; Shkalim Zemer, V; Toren, A; Kapelushnik, J; Ben-Barak, A; Minkin, H; Krasnov, T; Noy-Lotan, S; Dgnany, O & Tamary, H. (2020). Characterization and genotype-phenotype correlation of patients with Fanconi anemia in a multi-ethnic population. *Hematológica*, 105,(7), 1825-1834. <http://doi.org/10.3324/haematol.2019.222877>
- Tang, K.D., Amenábar, J.M., Schussel, J.L. *et al.* (2024). Profiling salivary miRNA expression levels in Fanconi anemia patients – a pilot study. *Odontólogo*, 112, 299–308. <https://doi.org/10.1007/s10266-023-00834-9>
- Xu, H; Zhang, Y; Wang, C; Fu, Z; Lv, Y; Yang, Y; Zhang, Z; Qi, Y; Meng, Y; Yuan, J & Wang, X. (2024). Research progress on the fanconi anemia signaling pathway in non-obstructive azoospermia. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1393111.