



## **SOBRE LA ANEMIA DE FANCONI**

### **¿QUÉ ES LA ANEMIA DE FANCONI?**

La **anemia de Fanconi** es una enfermedad hereditaria poco frecuente (afecta a 1 de cada 300.000 personas) que se **manifiesta en pacientes de corta edad**, y cuyo diagnóstico y tratamiento es incluso más complejo que el de las leucemias más conocidas.

La mayor parte de las personas afectadas desarrollan un “fallo de su médula ósea”, por lo que dejan de producir las células de la sangre. Por ello, a la edad de 10 años, una alta proporción de estos pacientes desarrollan anemias y episodios infecciosos y hemorragias, de forma persistente y severa.

Además, los enfermos con anemia de Fanconi **tienen una elevada predisposición a padecer cáncer, principalmente leucemias, tumores de cabeza y cuello y tumores ginecológicos** entre otros, y también pueden presentar malformaciones de nacimiento.

Se trata de una enfermedad poco conocida, difícil de diagnosticar y de tratar. El retraso en el diagnóstico puede empeorar el pronóstico y la calidad de vida de los enfermos, por ello el diagnóstico correcto y temprano constituye uno de los principales retos en la actualidad.

Los pacientes con Anemia de Fanconi precisan una atención médica muy especializada de por vida. Asimismo, sus familiares requieren una adecuada formación para facilitar el debido seguimiento de los pacientes.

Para obtener más información acerca de la anemia de Fanconi, vea nuestra Hoja Informativa de la enfermedad.

### **ORIGEN DE LA ANEMIA DE FANCONI**

La anemia de Fanconi es una enfermedad hereditaria que tiene un carácter recesivo, lo que quiere decir que para que una persona la padezca debe tener las dos copias del gen responsable defectuosas (mutadas). Por tanto, tanto el padre como la madre deben tener una mutación en una de las copias del mismo gen (ser portadores) para que se desarrolle la enfermedad y sus hijos tienen un 25% de posibilidades de padecer la enfermedad, un 50% de posibilidades de ser portadores (tener solamente una de las dos copias del gen defectuosa) y un 25% de posibilidades de no haber heredado ninguna copia defectuosa del gen y por tanto no poder transmitirla en el futuro.

Se han identificado hasta la fecha defectos (mutaciones) en 19 genes distintos (los genes de anemia de Fanconi, genes AF) que en conjunto explican el 95% de los casos de la enfermedad.

Por ello se piensa que en un futuro se identificarán algunos genes más. Cuando un gen AF es defectuoso, las células dejan de producir una proteína vital necesaria para el normal funcionamiento celular. El papel exacto de las proteínas AF no se conoce todavía, aunque hay pruebas de que participan en procesos críticos de la célula, tales como la reparación del DNA o el control del crecimiento celular. Por ello su falta da lugar a problemas en la médula ósea con la producción de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, lo que se conoce como fallo medular o anemia aplásica.



## ¿CÓMO SE MANIFIESTA Y SE DIAGNOSTICA LA ENFERMEDAD?

La anemia de Fanconi afecta por igual a niños y niñas, aparece en todos los grupos étnicos y puede manifestarse de distintas formas: algunos bebés son diagnosticados al nacer debido a la presencia de malformaciones físicas; un importante número de pacientes tienen el primer signo de la enfermedad en la infancia en forma de fallo medular, que se manifiesta por trastornos como anemia, infecciones frecuentes y hemorragias; otras personas llegan a adultas antes de que se descubra que están afectados y pueden diagnosticarse cuando sufren una leucemias agudas, por ejemplo. Por último, quedan pacientes que nunca son diagnosticados correctamente.

El diagnóstico correcto y temprano de los pacientes con anemia de Fanconi es por tanto uno de los principales retos a los que se enfrentan actualmente las familias de estos pacientes. El principal motivo es la baja frecuencia de la enfermedad, que hace que no se piense en ella y el hecho de que como se ha comentado se manifieste de distintas formas, algunas de ellas comunes con muchas otras enfermedades también muy poco frecuentes. Es por tanto necesario hacer un esfuerzo para que los síntomas y signos característicos de esta enfermedad sean mejor conocidos.

## DEFECTOS O MALFORMACIONES DE NACIMIENTO EN PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI

Muchos de los pacientes con anemia de Fanconi presentan defectos de nacimiento. Estos defectos pueden afectar a cualquier órgano del cuerpo, aunque la aparición de los diferentes tipos de anomalías no es predecible, ni siquiera en familias donde más de un hijo padece la enfermedad.

Entre los problemas de nacimiento más frecuentes se encuentran la baja estatura (más del 50% de los pacientes AF están por debajo del tercer percentil de altura), las anomalías del pulgar (pulgares ausentes, deformes o extras) y el brazo (desarrollo incompleto del radio o ausencia del radio) o anomalías de la columna (malformaciones espinales) o la cadera. Además son frecuentes los problemas renales (hasta un 25% de los pacientes pueden tener malformaciones renales estructurales como ausencia de un riñón, riñones deformes o fusionados), las manchas en la piel (manchas café con leche o amplias zonas de aspecto bronceado, conocida como hiperpigmentación).

Por último otros pacientes pueden tener presentar cabeza y ojos pequeños, problemas de corazón o gastrointestinales.

## ¿QUÉ ES EL FALLO MEDULAR?

El fallo medular es la incapacidad para producir suficientes glóbulos rojos, blancos o plaquetas en la médula ósea y es el primer signo de anemia de Fanconi en un importante número de pacientes. La consecuencia son los episodios de anemia, infecciones o hemorragias repetidos con los que se puede manifestar la enfermedad.

Al no funcionar correctamente la médula del paciente con anemia de Fanconi, se producen los siguientes trastornos:

*Anemia:* Puesto que los glóbulos rojos son los encargados del transporte de oxígeno, el déficit de estas células conlleva a una disminución en la cantidad de oxígeno que llega a los tejidos. Como consecuencia, el paciente experimenta decaimiento, fatiga, y una visible palidez. La carencia de glóbulos rojos es conocida como **anemia**.



*Infecciones:* Cuando el cuerpo carece de la cantidad adecuada de glóbulos blancos, el paciente puede quedar extremadamente vulnerable a los gérmenes comunes. La fiebre suele ser el primer signo de una infección seria. El término médico para un bajo número de glóbulos blancos es el de **leucopenia**. El paciente con anemia de Fanconi suele tener deficiencias de una clase determinada de glóbulos blancos llamados neutrófilos, que son necesarios para combatir infecciones bacterianas. Esta condición se llama **neutropenia**.

*Hemorragias:* Las plaquetas ayudan a parar el sangrado de las heridas. Un recuento bajo de plaquetas facilita la aparición de hematomas y algunas veces hemorragias internas que pueden ser peligrosas. En ocasiones esta circunstancia se puede detectar por la aparición de **petequias**, que son pequeños puntos rojos en la piel que son el resultado de hemorragias espontáneas de minúsculos vasos sanguíneos. El término médico para un nivel anormalmente bajo de plaquetas es el de **trombocitopenia**.

En muchos pacientes con anemia de Fanconi, el primero de los tres tipos principales de células sanguíneas en mostrar un descenso significativo es el de las plaquetas. Cuando la reducción de recuentos se manifiesta en los tres tipos de células sanguíneas, la situación se describe como **pancitopenia**. Otro nombre que recibe esta situación es el de **anemia aplásica**.

**¿Cuándo aparece el fallo medular en los pacientes con anemia de Fanconi y como se estudia?**

No se puede predecir cuándo se va a producir el fallo medular en pacientes con anemia de Fanconi. La edad más frecuente suele ser hacia los 7 años, pero puede aparecer entre los 3 y los 12 años. Un 10% de los casos han sido diagnosticados después de los 16 y existen incluso algunos pacientes que fueron diagnosticados por encima de la edad de 40 años. Por tanto, la anemia de Fanconi no es una enfermedad exclusiva de la infancia.

Por otro lado, existe un pequeño número de pacientes diagnosticados e identificados por la prueba de rotura de cromosomas que no tienen problemas sanguíneos, ni físicos, en su tercera década de vida.

## **¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ANEMIA DE FANCONI? ¿CUÁLES SON LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS RECOMENDADAS?**

Cuando un niño padece episodios de anemia, hemorragias o infecciones frecuentes y se comprueba analíticamente que tiene bajos el número de glóbulos rojos, leucocitos y/o plaquetas, debe sospecharse un fallo medular y comenzar el proceso diagnóstico, para determinar qué enfermedad padece. Este es un proceso complejo, dado el gran número de enfermedades diferentes que pueden compartir estos síntomas y alteraciones analíticas y debe llevarse cuanto antes a cabo en un centro con experiencia en este tipo de enfermedades.

El proceso diagnóstico incluye no solo el recuento de células sanguíneas, sino que también se debe realizar una aspiración medular (mediante la inserción de una aguja en una cavidad ósea, generalmente en el esternón o el hueso de la pelvis) o una biopsia medular (en la que además de médula ósea, se obtiene un poco de hueso, generalmente de la cadera). Estas exploraciones permiten confirmar el número y tipo de células de la médula, además de valorar su forma y tamaño y realizar estudios sobre las mismas que permiten hacer predicciones sobre la evolución de la enfermedad.

En cualquier caso, la prueba recomendada para confirmar un diagnóstico de anemia de Fanconi tiene como fundamento la fragilidad de los cromosomas de los pacientes con la enfermedad, debido al defecto genético origen de la misma. Para confirmar dicha fragilidad, se toma una mues-



tra de sangre del paciente y una vez purificados los linfocitos, se exponen a agentes químicos como el diepoxibutano (DEB) o la mitomicina C (MMC), que producen entrecruzamientos en las cadenas del ADN. En el caso de los linfocitos de pacientes con anemia de Fanconi, tales entrecruzamientos llevan a la rotura de los cromosomas, que dan lugar a formas características de la enfermedad. Los cromosomas de linfocitos normales son más estables. En algunas ocasiones, los resultados de los estudios de rotura cromosómica

pueden ser negativos y si la sospecha es muy alta de que el paciente padezca anemia de Fanconi, puede resultar conveniente realizar pruebas complementarias sobre fibroblastos de piel.

La forma de completar y confirmar el diagnóstico es identificar el gen que responsable de la enfermedad del paciente, así como caracterizar las mutaciones implicadas en la enfermedad, una vez el gen defectivo haya sido ya descubierto.

Es absolutamente esencial establecer el diagnóstico de anemia de Fanconi basado en estas pruebas, ya que las características clínicas de muchas enfermedades se parecen mucho a la anemia de Fanconi.

**Una vez diagnosticado el paciente, sus hermanos también deben someterse a una o más de estas pruebas, tanto para diagnosticar o descartar que padezcan la enfermedad, como para evaluarlos como posibles donantes del hermano enfermo.** Si la familia está considerando un trasplante de médula ósea de un miembro de la familia, es crucial que los donantes potenciales se hagan la prueba de rotura de cromosomas, así como la de compatibilidad de tejidos mediante una simple toma de sangre.

El diagnóstico de anemia de Fanconi puede realizarse incluso antes del nacimiento. Para ello debe hacerse una biopsia corial, entre la semana 10 y 12 de gestación, o una amniocentesis, que suele hacerse entre la semana 15 y 17 de gestación.

## **COMPLICACIONES MÉDICAS Y VIGILANCIA EN PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI**

**Los pacientes con anemia de Fanconi pueden desarrollar diferentes complicaciones o enfermedades que es preciso vigilar con un programa de seguimiento bien establecido.**

En primer lugar es importante vigilar el desarrollo de lo que se conoce como **síndrome mielodisplásico**. Este término describe una diferenciación anormal en las células responsables de producir los glóbulos rojos, blancos y plaquetas y que puede progresar hacia una leucemia, generalmente de células mieloides. La vigilancia supone la realización de aspirados medulares periódicos, en los que monitorizar el aspecto de las células.

Dicha monitorización supone también que se analice la aparición de “clones” anormales de células, fruto de cambios en la estructura o el número de los cromosomas de dichas células. El significado de una anomalía clonal en pacientes AF no está completamente claro, puesto que algunos clones pueden desaparecer, o ser reemplazados por clones anormales diferentes y pacientes con clones anormales han permanecido estables durante años. No obstante, la existencia de anomalías en determinados cromosomas está demostrando tener un carácter predictivo en la evolución hacia la leucemia de algunos pacientes. Así, muchos investigadores están de acuerdo en que la presencia de determinados clones anormales o de múltiples clones anormales puede indicar una evolución agresiva de la enfermedad, sugiriendo entonces la conveniencia de realizar una monitorización más frecuente, y probablemente un tratamiento agresivo contra la enfermedad. En estos casos, el trasplante de médula ósea puede necesitarse con inmediatez, por lo que es importante



comenzar con la búsqueda de un donante histocompatible, ya que ésta puede durar meses, y la progresión de la enfermedad puede ser rápida.

Es importante controlar adecuadamente las infecciones de los pacientes. No solo porque sean más susceptibles a padecerlas, dados los problemas de la médula ósea para producir glóbulos blancos, sino porque la propia infección vírica o bacteriana puede causar una caída considerable en el recuento de células sanguíneas de los niños. Por ello, a pesar de que con frecuencia los valores se recuperen al cabo de unas semanas o incluso meses, muchos médicos recomiendan y tratan las infecciones pronto y de una forma agresiva. Además de las inmunizaciones habituales de la infancia, es recomendable administrar vacunas para prevenir la varicela, que es devastadora para la médula de los pacientes con anemia de Fanconi y la hepatitis B, porque pueden necesitar transfusiones de sangre.

Otras complicaciones que pueden afectar a pacientes con anemia de Fanconi y es importante vigilar periódicamente son las relacionadas con anomalías sexuales y la mayor predisposición al desarrollo de tumores sólidos.

Las mujeres con anemia de Fanconi pueden presentar retrasos e irregularidades menstruales, infertilidad o adelanto de la menopausia incluso a antes de los 30 años, mientras que los hombres pueden sufrir escaso desarrollo de los órganos sexuales, escasa producción de espermatozoides e infertilidad.

Respecto al desarrollo de tumores sólidos malignos, **los pacientes con anemia de Fanconi, especialmente los mayores de 20 años, tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer en la cabeza, cuello y esófago.** Los tumores en la boca comienzan con pequeñas úlceras, áreas irritadas o placas blanquecinas o rojizas, que deben ser vigilados, y en su caso tratadas sin demora. Además, **las mujeres tienen un alto riesgo de desarrollar cánceres en el sistema reproductivo.** Estos riesgos están presentes incluso en pacientes que han superado un trasplante de médula ósea.

## **¿QUÉ TRATAMIENTOS EXISTEN PARA LOS PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI?**

La respuesta a esta pregunta no es fácil. **El tratamiento con andrógenos, factores de crecimiento hematopoyético o antibióticos puede ser efectivo para determinados pacientes con anemia de Fanconi durante un cierto periodo de tiempo. Sin embargo, el trasplante de médula ósea, idealmente a partir de donantes familiares HLA idénticos, es el tratamiento de elección.**

### **1. Terapia con andrógenos**

Entre el 50 y el 75% de los pacientes con anemia de Fanconi responden a un grupo de fármacos conocidos como **andrógenos**. Los andrógenos son hormonas masculinas que con frecuencia estimulan la producción de uno o más tipos de células sanguíneas durante largos periodos de tiempo.

Los andrógenos son efectivos sobre todo para aumentar el número de glóbulos rojos. Con frecuencia aumentan también la producción de plaquetas. Pero sólo en algunos pacientes se produce también un incremento de los glóbulos blancos como consecuencia de la administración de andrógenos.

Aunque prolongan la vida de muchos pacientes con anemia de Fanconi, una gran parte de ellos pueden dejar de responder a los mismos a partir de un determinado momento. No se sabe exactamente qué andrógenos funcionan mejor y por qué no tienen éxito en todos los pacientes. Además, pueden ocasionar serios efectos secundarios, que con frecuencia disminuyen o desaparecen si la





dosis se reduce de forma significativa. Entre ellos están trastornos del hígado y efectos de masculinización. El uso de estos fármacos, las dosis, las pruebas de seguimiento y sus riesgos deben ser discutidos con su médico y otros expertos.

## 2. Factores de crecimiento hematopoyético

En los últimos años los científicos han identificado y fabricado sustancias conocidas como **factores de crecimiento hematopoyéticos**, que estimulan la producción de células del sistema sanguíneo. Aunque se han probado distintos factores de crecimiento hematopoyético en pacientes con anemia de Fanconi, ninguno ha demostrado una eficacia clara. El único a considerar es el G-CSF para el tratamiento de la neutropenia que se acompaña de infecciones recurrentes o serias.

## 3. Trasplante de médula ósea

Un trasplante de médula ósea puede corregir los problemas relacionados con el sistema sanguíneo (anemia, leucopenia, trombocitopenia, mielodisplasia y leucemia), que son los más severos y los que aparecen a más corta edad en los pacientes con anemia de Fanconi. Los problemas relacionados con la predisposición de estos pacientes a sufrir tumores no hematológicos no se solucionan directamente con el trasplante de médula.

Para preparar el trasplante, la médula ósea y el sistema inmune del paciente deben ser destruidos para permitir que la médula nueva y saludable crezca en el paciente. Para ello, el paciente debe recibir un tratamiento agresivo con agentes citotóxicos. Es muy importante tener en cuenta que los tejidos de los pacientes con anemia de Fanconi son muy sensibles a la radiación y a los fármacos que se usan para la preparación del paciente ante el trasplante, por lo que en estos pacientes, estos tratamientos deben ser menos agresivos a los utilizados para el trasplante de otros enfermos.

El pronóstico para un trasplante es mejor para pacientes jóvenes, en buenas condiciones clínicas, que hayan tenido pocas transfusiones o ninguna. Asimismo, el trasplante a partir de un donante emparentado aumenta la posibilidad de éxito. Condiciones como la mielodisplasia o la leucemia requieren una preparación más agresiva para el trasplante, y disminuyen las posibilidades de éxito.

### 1. *Hermano donante compatible*

Las posibilidades de que otro hijo de la familia sea histocompatible con un hermano son aproximadamente del 25%. Los expertos están de acuerdo en que el grado de histocompatibilidad de los hermanos debe saberse lo antes posible después de diagnosticar anemia de Fanconi en uno de ellos. Las posibilidades de que otro hermano tenga anemia de Fanconi son también del 25%. Por ello es esencial realizar el diagnóstico de los hermanos para estar seguros de que no padecen la enfermedad.

Muchos expertos en trasplante creen ahora que si el enfermo tiene un hermano histocompatible, se debería realizar el trasplante antes de iniciar terapia de andrógenos, y preferiblemente antes de que al paciente se le hayan practicado demasiadas transfusiones.

### 2. *Trasplante de células de cordón umbilical*

Recientes estudios clínicos llevados a cabo con éxito en Europa y Estados Unidos han demostrado que la sangre del cordón umbilical de un recién nacido puede ser una fuente eficaz de células para trasplantar a un hermano compatible que tiene anemia de Fanconi. Existen pruebas para determinar si el nonato está afectado de anemia de Fanconi y si es compatible con el enfermo. La sangre del cordón puede ser congelada para su uso en el momento deseado.



### 3. *Trasplantes de donantes alternativos*

Centros de trasplante de Europa y de Estados Unidos han realizado trasplantes de médula en pacientes con anemia de Fanconi usando donantes no emparentados. Hasta hace poco, los resultados eran muy decepcionantes, pero los nuevos métodos de trasplante y los nuevos fármacos de acondicionamiento están incrementando el éxito de estos trasplantes de manera significativa.

El trasplante de pacientes con anemia de Fanconi a partir de donantes no emparentados es significativamente más complicado que el trasplante a partir de donantes emparentados histocompatibles. Por ello, si usted está considerando la posibilidad de que un familiar suyo sea trasplantado a partir de este tipo de donantes debe consultar detenidamente con médicos expertos en esta modalidad de trasplante. **Un donante compatible no emparentado puede tardar meses en encontrarse. Por lo tanto, si usted, su médico, o un centro de trasplante desea considerar un trasplante no emparentado, el momento ideal para comenzar la búsqueda es antes de que se produzca una crisis clínica que requiera este tratamiento.**

Los expertos no están siempre de acuerdo sobre el momento de hacer el trasplante. Deben ser considerados muchos factores, incluido el tipo de donante disponible, la progresión de la enfermedad del paciente, etc.

### 4. **Terapia Génica**

La terapia génica de la anemia de Fanconi consiste en la introducción en las células de la médula ósea del paciente de una versión correcta del gen que ese paciente tiene alterado (uno de los 19 genes que se han identificado causantes de la enfermedad), para que las células corregidas genéticamente sean capaces de crecer y diferenciarse de forma adecuada en glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

**La terapia génica sería por tanto capaz de corregir de forma definitiva los problemas hematológicos de los pacientes (anemia, infecciones y hemorragias), además del síndrome mielodisplásico y la leucemia, igual que hace el trasplante de médula ósea.** No corregiría sin embargo los problemas de tumores sólidos o las complicaciones sexuales, digestivas, etc, como tampoco lo hace el trasplante de las células de un donante sano.

Sin embargo para que la terapia génica sea una realidad, todavía se deben resolver al menos dos problemas importantes:

- ¿Cómo se puede introducir eficazmente una copia funcional del gen defectuoso en el tipo adecuado de células (generalmente células madre hematopoyéticas)?
- ¿Pueden las células que contienen el gen corregido producir de manera estable en el tiempo las cantidades adecuadas de proteína funcional?

En la actualidad no existen respuestas definitivas a estas importantes preguntas. Pero se trabaja de forma activa, de manera que muy probablemente, en un futuro no lejano, ésta será una alternativa de tratamiento real.