



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

PERFIL CLÍNICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ATAXIA  
TELANGIECTASIA, ANEMIA DE FANCONI Y XERODERMA  
PIGMENTOSO

TRABAJO DE FIN DE CURSO

QUE PRESENTA LA  
DRA. LAURA GABRIELA FLORES PEÑA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA

TUTORA DE TESIS: DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ



MÉXICO, D. F.



2004

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**PERFIL CLÍNICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ATAXIA  
TELANGIECTASIA, ANEMIA DE FANCONI Y XERODERMA PIGMENTOSO**

**TRABAJO DE FIN DE CURSO**

**QUE PRESENTA LA**

**DRA. LAURA GABRIELA FLORES PEÑA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE**

**ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA**

**TUTORA DE TESIS: DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ**

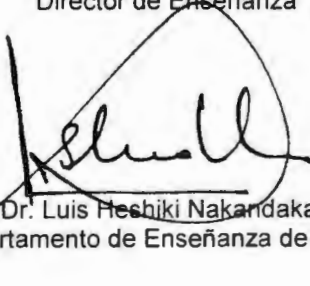
**MÉXICO, D.F.**

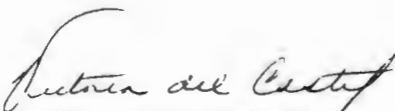
**2004**

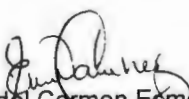


**PERFIL CLÍNICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ATAXIA TELANGIECTASIA,  
ANEMIA DE FANCONI Y XERODERMA PIGMENTOSO**

  
Dr. Pedro A. Sánchez Márquez  
Director de Enseñanza

  
Dr. Luis Heshiki Nakandakari  
Jefe del Departamento de Enseñanza de Pre y Posgrado

  
Dra. Victoria del Castillo Ruiz  
Tutora del trabajo de fin de curso  
Profesora Titular del curso

  
Dra. María del Carmen Esmer Sánchez  
Cotutora del trabajo de fin de curso

## DEDICATORIAS

A Dios por haberme acompañado y permitido alcanzar esta meta, por ser participante de un logro más en el andar por la vida.

Con especial dedicatoria a mi esposo: Dr. Adolfo Leyva Rendón por ser mi apoyo incondicional, por ayudarme a proponerme nuevos retos, a crecer y madurar.

Con cariño para mi hijo Adolfo Sebastián quien me ha impulsado para lograr este objetivo en mi preparación profesional y por quien seguiré luchando incansablemente.

A mis padres Laura y Francisco Javier, que con su ejemplo, paciencia, cariño y comprensión supieron encauzarme.

A mi hermano Paco quien estuvo al pendiente de todos los progresos de este trabajo, por el afecto y la compañía que me ha dado.

A toda la familia, especialmente a mis abuelitos por su apoyo constante y por creer en mí, a Meche por tener confianza en mí, con mucho afecto a el Sr. Adolfo, Sra. Carmen, Marcela y Erik por su ayuda, comprensión y apoyo.

A mis compañeros y amigos, en especial a Carlos, Gina, Rocío, Paola, Camilo y Roberto por su ayuda y comprensión.

A mis maestros, especialmente la Dra. Victoria del Castillo y Maricarmen Esmer, que sin sus conocimientos y constancia, no hubiera logrado llegar a cumplir este objetivo.

## ÍNDICE

RESUMEN	5
ANTECEDENTES	8
JUSTIFICACIÓN	23
OBJETIVOS GENERAL Y PARTICULARES	23
HIPÓTESIS	24
MATERIAL Y MÉTODOS	24
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	38
BIBLIOGRAFÍA	40
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	43
APÉNDICE	44



## RESUMEN

Los síndromes de inestabilidad cromosómica (SIC) se caracterizan por incapacidad para reparar el daño en el ADN (ácido desoxirribonucleico) por lo que presentan rupturas cromosómicas espontáneas y/o inducidas. En su mayoría se heredan en forma autosómico recesiva y presentan marcada predisposición a desarrollar neoplasias. Estos padecimientos son raros, con una frecuencia global de 1 en 100,000. Entre los SIC más comunes se encuentran la anemia de Fanconi (AF), ataxia telangiectasia (AT) y xeroderma pigmentoso (XP) cada uno de ellos con características clínicas y citogenéticas particulares:

1. Anemia de Fanconi: Se caracteriza por pancitopenia, hiperpigmentación generalizada, talla baja y malformaciones congénitas principalmente esqueléticas, renales, cardíacas y auditivas. Existe un alto riesgo para desarrollar leucemia, cáncer gástrico y hepático. La principal causa de muerte la constituyen las complicaciones secundarias a la aplasia medular como son hemorragias e infecciones.
2. Ataxia telangiectasia: Sus manifestaciones son primordialmente neurológicas e incluyen ataxia, disartria y en ocasiones retraso mental. Son frecuentes las infecciones recurrentes secundarias a inmunodeficiencias celular y humoral; telangiectasias en piel y conjuntivas; y la tendencia a desarrollar linfomas y leucemias.
3. Xeroderma pigmentoso: Inicia con gran sensibilidad al sol, que ocasiona eritema, efélides, atrofia, resequedad, escamas y telangiectasias en piel. Las lesiones degeneran y forman carcinomas. Aunque también pueden desarrollar leucemias, cáncer gástrico y pulmonar; siendo estas las principales causas de muerte. Algunos presentan deterioro mental progresivo e infecciones de repetición.

### OBJETIVO:

1. Describir las características clínicas de los pacientes con AT, XP y AF diagnosticados en el INP en un periodo de enero 1970 a agosto de 2002.
2. Describir la evolución desde el momento del diagnóstico (infecciones, inmunodeficiencias, desarrollo tumoral, tratamiento recibido, tiempo de seguimiento y sobrevida).

Es un estudio observacional, descriptivo, retrolectivo.

**RESULTADOS:** Se trata de un informe de casos, realizado en base a la revisión de expedientes clínicos de pacientes del INP, con los diagnósticos antes mencionados, en un periodo de 1970 a agosto del 2002.

Característica	AT (n=37)	AF (n=33)	XP (n=9)
Consanguinidad	5	2	2
Endogamia	19	7	2
Procedencia*	C 19, S 10	N 1, C 15, S 5	C 2, S 5
Edad de inicio (promedio)	38.1 meses	92 meses	20.7 meses
Edad de Dx (promedio)	96 meses	120 meses	89.6 meses
Procesos infecciosos	29	3	5
Inmunodeficiencia Celular	13	18	No se estudiaron
Inmunodeficiencia Humoral	16	1	No se estudiaron
Desarrollo tumoral	3	2	7
Defunción	1	11	1
Pérdida del seguimiento	22	2	8

\*N= Norte, C= Centro, S= Sur

#### CONCLUSIONES:

1. Los tres padecimientos representaron con igual frecuencia en hombres y mujeres, como es lo esperado en las entidades autosómicas recesivas.
2. La mayor parte de la población corresponden a la región centro del país, probablemente por la cercanía al DF.
3. Aunque la edad de inicio de los padecimientos es similar a la referida en la literatura, el diagnóstico fue tardío debido a que los pacientes acuden después de meses o años de haber iniciado con la sintomatología. La falta de diagnóstico causa que no estén alertas sobre la posibilidad de recurrencia de tal forma en que la mayoría de las familias existió más de un afectado.
4. Las infecciones se documentaron en todos los grupos de pacientes, sin embargo se encontró que en AT es una de las principales causas de morbimortalidad y que se deben establecer medidas terapéuticas y preventivas para mejorar el estado inmune del paciente.
5. El grupo de XP el principal dato de morbimortalidad fue el desarrollo tumoral, ya que en los 9 pacientes estudiados, se encontró que habían cursado con múltiples neoplasias a lo largo de su enfermedad, por lo que la fotoprotección es un dato clave dentro del manejo de estos pacientes.

6. Una gran proporción de pacientes dejan de asistir a consulta, quizás porque en estos padecimientos existe deterioro progresivo sin que médicamente se pueda tener una gran intervención terapéutica, sin embargo se pueden prevenir o tratar complicaciones, por lo que es necesario desarrollar estrategias para evitar la pérdida y sensibilizar a los padres de la importancia del seguimiento clínico.



## ANTECEDENTES

La acumulación del daño al ADN (ácido desoxirribonucleico), causado por agentes químicos y físicos, puede tener serias consecuencias en los seres vivos, para evitar que estas alteraciones sean deletéreas todos los organismos poseen sistemas de reparación muy eficientes. <sup>1</sup>

Existe un grupo de padecimientos en los que el defecto primario reside en la incapacidad de enfrentarse al daño al ADN que en conjunto se denominan síndromes de inestabilidad cromosómica (SIC)<sup>2</sup>. Los SIC se heredan en forma autosómica recesiva, presentan elevada frecuencia de rupturas cromosómicas espontáneas y/o inducidas por agentes mutagénicos, así como marcada predisposición a desarrollar neoplasias <sup>3</sup>.

Los síndromes clásicamente incluidos dentro de este grupo son: Anemia de Fanconi (AF), ataxia telangiectasia (AT), síndrome de Bloom (SB), disqueratosis congénita (DC) y los padecimientos con defecto en la reparación por excisión de nucleótidos (REN): xeroderma pigmentoso (XP), síndrome de Cockayne (SC) y síndrome de tricodistrofia (TTD) <sup>3,4,5</sup>.

Los síndromes de inestabilidad cromosómica son raros y en conjunto su frecuencia se calcula de 1 en 100,000, sin embargo la frecuencia de heterocigotos es de 0.2 a 2% o más en la población general <sup>2</sup>, por lo que en la mayoría de ellos el antecedente de consanguinidad tiene un papel importante.

Los SIC sólo comparten la presencia de alteraciones en piel, aunque cada uno muestra particularidades. A continuación se describirán las características clínicas de las tres entidades que nos ocupan

### **Ataxia telangiectasia (AT)**

La ataxia telangiectasia (AT) o síndrome de Louis Bar, tiene sensibilidad a la radiación ionizante que le ocasiona la inestabilidad cromosómica y se manifiesta por ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias oculocutáneas, infecciones de vías aéreas

recurrentes, alta predisposición a desarrollar neoplasias e inmunodeficiencias variables, así como envejecimiento prematuro y queratosis.<sup>6,7</sup>

La frecuencia en caucásicos es 1 en 40 000 nacidos vivos, aunque se duda que este dato sea real, ya que se calcula que 3 de 100 individuos son heterocigotos, por lo que la frecuencia esperada sería de 1 en 15 000 nacidos vivos.<sup>9,10,11</sup> Existen algunos reportes en heterocigotos en los que se refiere que tienen cinco veces más riesgo para presentar neoplasias (entre ellas, carcinoma mamario) y enfermedades autoinmunes<sup>11,12,13,14</sup>

### Características clínicas

Las principales características del padecimiento, la edad en que inician y su frecuencia están listadas en la siguiente tabla:

Manifestación	Frecuencia / Edad de inicio
<b>Talla baja</b> (velocidad de crecimiento disminuida)	65%
<b>Neurológicas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataxia</li> <li>• Incapacidad para la escritura</li> <li>• Incapacidad para la marcha</li> <li>• Mioclonias</li> <li>• Temblores de intención</li> <li>• Distoria</li> <li>• Neuropatía periférica</li> <li>• Disartria</li> <li>• Demencia</li> </ul>	100% <ul style="list-style-type: none"> <li>1 – 3 años</li> <li>7 – 8 años</li> <li>10 años</li> <li>&gt; 10 años</li> <li>&gt; 10 años</li> </ul> Esto afecta la capacidad para realizar actividades cotidianas A partir de los 9 años (progresiva)
<b>Oftálmicas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Telangiectasias conjuntivales</li> <li>• Estrabismo divergente</li> <li>• Fotofobia</li> <li>• Nistagmo</li> <li>• Apraxia óculo motora</li> </ul>	100% (Dato inicial 2 años) 80% 80%

<p><b>Cutáneas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Telangiectasias</li> </ul> <p>(pabellones auriculares, puente nasal, periorbitarias, cuello, pliegues de flexión)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esclerodermia y poiquilodermia</li> <li>• Manchas café con leche</li> <li>• Cabello grisáceo</li> <li>• Dermatitis seborreica y queratosis folicular</li> <li>• Acanthosis nigricans</li> </ul>	<p>100%</p> <p>100%</p> <p>35%</p> <p>40%</p> <p>90%</p> <p>Pocos</p>
<p><b>Inmunológicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones de vías aéreas de repetición (rinitis, otitis, neumonía, bronquitis, etc).</li> <li>• Inmunodeficiencia celular y/o humoral</li> <li>• Hipoplasia tímica</li> <li>• Deficiencia (aislada o conjunta) de IgA, IgE, IgG</li> </ul>	<p>75 -85%</p>
<p><b>Neoplasias</b></p> <p>1. <u>Sistema linforreticular</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma no Hodgkin</li> <li>• Leucemia linfoblástica aguda</li> <li>• Enfermedad de Hodgkin</li> <li>• Linfomas de células B</li> </ul> <p>2. <u>Otros</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia crónica de células T</li> <li>• Adenocarcinoma gástrico</li> <li>• Meduloblastoma</li> <li>• Glioma</li> <li>• Carcinoma epidermoide</li> <li>• Carcinoma biliar</li> <li>• Carcinoma hepático</li> <li>• Cáncer de ovario</li> <li>• Cáncer mamario</li> <li>• Leiomioma uterino</li> </ul>	<p>20 – 40%</p> <p>Antes o alrededor de los 15 años</p> <p>45%</p> <p>24%</p> <p>10%</p> <p>Después de los 15 años</p>

<b>Genital</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pubertad retrasada</li> <li>• Hipogonadismo</li> </ul>	100% Mujeres 100%, Hombres 50% (alteraciones en la espermatogénesis)
--	---

Se considera que los pacientes con AT presentan inteligencia normal, sin embargo la presencia de respuesta verbal y motora lentas hacen difícil la evaluación de CI; de hecho no es raro que muchos de los casos índices estén inicialmente diagnosticados como una forma de parálisis cerebral.<sup>7</sup>

La mayoría de los individuos con AT fallecen en la segunda década de la vida, generalmente debido a las infecciones de vías respiratorias en combinación con la inmunodeficiencia y a la disfunción cerebelosa progresiva, ya que esto con lleva a neumonías por aspiración<sup>7</sup>, seguido por las neumonías por agentes oportunistas o por sobreinfecciones

#### Estudios de laboratorio y gabinete

Existen algunos estudios que podrán auxiliar en el diagnóstico del padecimiento como los que se muestran a continuación.

Estudio	Resultado esperado
Determinación sérica de globulinas	Disminuida (constante IgA, las demás pueden reportarse normales)
Cuantificación de células T y B	Células T bajas, en ocasiones pueden ser normales en número, pero se encuentra alterada su función lo que se manifiesta como pobre respuesta a mitógenos, antígenos, etc. Células B normales o elevadas

Niveles séricos de alfa fetoproteína y antígeno carcinoembrionario	Elevados (90% de los pacientes), secundario a las alteraciones del ciclo celular y elevada frecuencia de mutaciones somáticas
Curva de tolerancia a la glucosa oral y niveles séricos de insulina	Intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes; no se asocian a glucosuria o cetosis
Pruebas de reacción a agentes citotóxicos (ionizantes o radiomiméticos como bleomicina, adriamicina, peróxido de hidrógeno) en fibroblastos, líneas linfoblastoides, etc.	Hipersensibilidad, debido a alteraciones en la reparación del ADN o resistencia a la síntesis del mismo
Aberraciones cromosómicas espontáneas o inducidas con bleomicina	Rupturas cromosómicas que involucran translocaciones 7;14, o 14;14, incremento de rupturas y estructuras como trirradios, gaps, etc.
Tomografía axial cerebral o resonancia magnética	Atrofia cerebelosa

Aunque ya se conoce el gen causal de la AT (gen ATM), su estudio molecular aun presenta limitantes como herramienta diagnóstica, ya que está compuesto por 66 exones (formado por 156 kb) y a la fecha se han descrito más de 100 mutaciones diferentes en esta enfermedad, las cuales están ampliamente distribuidas a lo largo de todo el gen. Sin embargo este estudio se podrá utilizar en un futuro con el fin de determinar la correlación genotipo-fenotipo.<sup>7</sup>

#### Diagnóstico diferencial

Se deben considerar como diagnósticos diferenciales de AT la parálisis cerebral, alteraciones estructurales o neoplásicas de la fosa posterior o agujero magno, o algunas entidades degenerativas o metabólicas como la ataxia de Friedreich, degeneración

hepatolenticular (enfermedad de Wilson), enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher y Halleworden-Spatz. <sup>6</sup> También el síndrome de Nijmegen que se caracteriza por ataxia, microcefalia, inmunodeficiencia e inestabilidad cromosómica.<sup>6</sup>

### Evolución y Seguimiento

Las características clínicas iniciales de la AT son la ataxia troncal y la apraxia oculomotora aparecen dentro de los 3 primeros años de vida, las telangiectasias oculocutáneas que se consideran tan características aparecen hasta los 8 años, por lo que la sospecha diagnóstica del padecimiento se establece varios años después de que inició la sintomatología; una vez que acuden con el médico, se puede establecer el diagnóstico con las manifestaciones clínicas y con estudios paraclínicos como los son la tomografía o resonancia magnética cerebrales y con los estudios de aberraciones cromosómicas espontáneas e inducidas con bleomicina; para cuando se establece el diagnóstico ya han pasado varios años lo que retrasa el manejo y el asesoramiento genético a la familia.<sup>2</sup>

Una vez establecido el diagnóstico se debe dar un seguimiento estrecho al paciente para detectar el desarrollo de neoplasias. <sup>2</sup> Las infecciones deben ser tratadas en forma inmediata y agresiva con antimicrobianos de amplio espectro y se debe administrar factor de transferencia, gamma globulina, entre otras cosas.

Durante el seguimiento se le proporciona terapia de rehabilitación recordando que generalmente alrededor de los 10 años dejan de deambular, por lo que la mayoría de ellos desarrolla contracturas musculares, lesiones por decúbito, etc., que a su vez es otro factor que predispone la aparición de otras complicaciones como las infecciones.

La exposición a radiación ionizante como los rayos X debe ser limitada, así como también las dosis que reciben en radioterapias o quimioterapias, ya que en ocasiones pueden causar más daño que beneficio. <sup>2</sup>

En los heterocigotos, aún no se define si deben o no tener un seguimiento estrecho en búsqueda de datos que sugieran desarrollo tumoral, esto basado en los estudios en donde se refiere que tienen de 2 a 3 veces más riesgo de desarrollar neoplasias que el resto de la población, en el caso de las mujeres portadoras se ha visto que el riesgo para

desarrollar cáncer mamario es hasta 5 veces mayor que el resto de las mujeres. <sup>2,11,13,14</sup>

### Fisiopatología

Es un padecimiento autosómico recesivo, aunque se considera que la consanguinidad entre los padres es muy baja. <sup>6,7</sup>

Los haplotipos de los pacientes con mutaciones iguales indican en todos los casos la existencia de un ancestro común (efecto fundador), por lo que la mayoría de las mutaciones se presentan en menor frecuencia en forma espontánea. <sup>7,8,9</sup>

El gen ATM, responsable del padecimiento, codifica para una proteína similar a las fosfatidilinositol cinasas, que participan en el control del ciclo celular, recombinación meiótica, transcripción y mitosis. <sup>7</sup> Hasta el momento se han descrito más de 100 diferentes mutaciones en el gen por lo que los pacientes con AT por lo que la mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos. <sup>7</sup> Más del 70% de las mutaciones causan proteínas truncadas.

El fenotipo típico de AT es provocado por la ausencia total de la proteína ATM; mientras que las variantes de AT (pacientes con manifestaciones leves de AT) presentan 1 al 17% de los niveles normales de la proteína ATM. <sup>7</sup>

A la fecha no se ha establecido claramente una correlación genotipo-fenotipo, aunque al parecer las mutaciones de sentido erróneo se asocian con mayor riesgo para presentar leucemias de células T <sup>13,14</sup>, mientras que las puntuales al parecer con linfomas no Hodgkin. <sup>14</sup>



## Anemia de Fanconi (AF)

La anemia de Fanconi (AF) fue descrita por primera vez en 1927. Este padecimiento se hereda en forma autosómica recesiva con una prevalencia entre 1/26,000 y 1/476,000 en diferentes regiones geográficas, en algunas poblaciones como la población negra de África y Turquía parece ser más frecuente debido probablemente a la alta frecuencia de matrimonios consanguíneos.<sup>18,19</sup>

A pesar de que la frecuencia de homocigotos es baja como en otros padecimientos recesivos, los heterocigotos son relativamente frecuentes y se ha estimado que 1 de cada 200 individuos es portador de una mutación en los genes AF.

### Características clínicas

<b>Manifestaciones</b>	<b>Frecuencia / Edad de aparición</b>
<b>Talla baja</b>	60%
<b>Dérmicas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperpigmentación</li><li>• Manchas café con leche</li></ul>	70%
<b>Malformaciones congénitas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Esqueléticas: alteración de radio y pulgar</li><li>• Esqueléticas: vertebrales, cadera, etc</li><li>• Renales: agenesia, fusión o ectopia</li><li>• Genitales: criptorquidia</li><li>• Gástricas: ano imperforado, atresia esofágica</li><li>• Cardíacas: comunicación interauricular o interventricular</li></ul>	35 - 50%
<b>Hematológicas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Trombocitopenia</li><li>• Anemia aplásica</li><li>• Pancitopenia</li></ul>	90% en la infancia, 10% después de los 16 años Generalmente es la manifestación inicial
<b>Neoplasias</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leucemias</li><li>• Hepatocarcinoma</li></ul>	75%



<p><b>Otras</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Microcefalia</li> <li>• Hipogonadismo</li> <li>• Retraso psicomotor</li> </ul>	
---	--

Al nacimiento, el diagnóstico puede establecerse con base en la presencia de malformaciones, lo más frecuente es que exista afección al sistema esquelético principalmente radio y pulgar, anomalías renales, genitales, oculares, auditivas y cardíacas. Un 60% de los pacientes no muestra ninguna anomalía evidente al nacimiento por lo que estos pacientes se diagnostican entre los 3 y 7 años de edad, cuando desarrollan otros datos como la pancitopenia, talla baja, infecciones de repetición entre otras cosas.

El diagnóstico de AF se establece con los datos que ya se mencionaron previamente y con estudios de aberraciones cromosómicas espontáneas e inducidas con agentes mutagénicos como diepoxibutano y/o mitomicina C.

Se considera que un paciente AF tiene 15,000 veces mayor riesgo de desarrollar cáncer en edades pediátricas,<sup>19,21,24</sup> a pesar de esto la principal causa de muerte la constituyen las complicaciones secundarias a la aplasia medular, seguida por infecciones y tumores hematológicos. Los cuadros clínicos son muy heterogéneos y la supervivencia es variable ya que algunos casos sobreviven la cuarta o quinta décadas de la vida mientras que en otros, con un fenotipo más grave, la supervivencia es muy corta.

Evolución y seguimiento

Una vez establecido el diagnóstico de AF se debe seguir a los pacientes con monitoreo de la biometría hemática y en caso de anemia iniciar con la administración de andrógenos (oximetolona). Se debe tener un seguimiento constante de las enzimas hepáticas para detectar alguna alteración secundaria al tratamiento, o datos que sugieran hepatocarcinoma; con este tratamiento también les puede causar virilización, adenomas hepáticos, hiperactividad, talla baja por el cierre prematuro de las epífisis. Otras hormonas que se pueden administrar en su tratamiento son corticosteroides o eritropoyetina.<sup>25</sup>

Idealmente se debe tener un control anual de la médula ósea en búsqueda de clones malignas o premalignas y si se detecta alguna, se debe realizar el estudio cada 3 meses. Es conveniente ir determinando el HLA de familiares de primer grado y conseguir un donador en caso de que sea necesario, pues una de las opciones terapéuticas es el trasplante de médula ósea.<sup>3,25</sup>

Otra parte importante en el estudio de los pacientes con AF es determinar el estado físico de otros órganos como pueden ser los riñones y el tracto urinario; la audición y el hígado.<sup>25</sup>

Es importante vigilar la velocidad de crecimiento y evaluar la producción de hormona del crecimiento, ya que en caso de deficiencia se puede administrar en forma externa, pero se debe suspender si se detecta alguna clona citogenética. También realizar determinaciones de glucemia, descartar intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia en forma anual.

Se les debe sugerir evitar el contacto con pesticidas, herbicidas, formaldehído, solventes orgánicos y tabaco. Además recomendar una dieta baja en carbohidratos (los que tienen altas concentraciones como jugos, dulces, etc); y alta en antioxidantes como las vitaminas C y E.<sup>25</sup>

### Fisiopatología

En 1960 se describió que a nivel citogenético la AF se caracteriza por presentar inestabilidad cromosómica que se manifiesta con rupturas cromosómicas espontáneas, sin embargo la utilidad del estudio con fines diagnósticos era poca ya que la cantidad de aberraciones es baja e indistinguible de las que se producen con infecciones virales u otros síndromes genéticos.<sup>20</sup> Posteriormente, se encontró hipersensibilidad cromosómica a agentes alquilantes bifuncionales como la mitomicina C (MMC)<sup>21,22,23</sup>, el diepoxibutano (DEB)<sup>24</sup>, el 8-metoxipsoralen activado con luz ultravioleta (MOP-UVA)<sup>25</sup> y otros agentes clastogénicos que causen daño al ADN. El mecanismo común por el que estos agentes causan aberraciones cromosómicas está dado por su capacidad de inducir la formación de enlaces cruzados covalentes inter e intracatenarios, lo que se traduce citogenéticamente en rupturas cromatídicas y figuras de intercambio. El diagnóstico

definitivo se establece cuando en los linfocitos de sangre periférica se demuestra una respuesta a MMC o DEB de 3 a 10 veces mayor que un control normal.

El defecto básico en anemia de Fanconi se desconoce, sin embargo se tienen evidencias de anomalías en varios mecanismos, que además posiblemente estén relacionados entre sí:

- 1.- Reparación del ADN.
- 2.- Respuesta anormal al estrés oxidativo.
- 3.- Defecto en el ciclo celular.
- 4.- Producción de citocinas.

La variabilidad encontrada a nivel clínico y citogenético se ha intentado explicar por la existencia de varios genes responsables del padecimiento.<sup>27</sup> Los primeros autores en demostrar la heterogeneidad genética en AF fueron Zakrewski y cols., quienes al fusionar células de 2 pacientes que mostraban sensibilidades diferentes a agentes alquilantes y encontraron que existía disminución de la sensibilidad a mutágenos en los híbridos. A estos estudios en donde se realiza fusión celular y se corrige el fenotipo se les denomina estudios de complementación<sup>28</sup>, ya que al tratarse de células con defectos genéticos diferentes, complementan una a otra su deficiencia. Hasta la fecha se han descrito 9 grupos de complementación (A - I) en la literatura mundial y continúan describiéndose nuevos grupos.

Grupos de complementación	% pacientes con AF	Localización cromosómica	Proteínas
A	65	16q24.3	
B	raro	13q12-13	BRCA2
C	15	9q22.3	FA-C
D1	raro	13q12-13	BRCA2
D2	raro	3p25.3	
E	raro	6p21-22	
F	raro	11p15	
G	10	9p13	XRCC9
H	raro		
I	raro		

Actualmente se conoce que siete de las proteínas defectuosas en anemia de Fanconi (A, C, E, F y G) regulan la activación por la vía de la monoubiquitilación de FANCD2, la cual a su vez actúa sobre BRCA1. La vía de FA/BRCA regula la reparación del DNA por medio de la recombinación homóloga, así mismo el punto de restricción de S que es dependiente de FANCD2 que fosforila a ATM cuando existe daño por radiación ionizante. Por último FANCD2 interactúa con el complejo MRE11-NBS1-RAD50 para reparar los enlaces cruzados del DNA.<sup>24</sup>

### Xeroderma pigmentoso (XP)

La prevalencia de XP es de 1 en 250 000, en Europa y Estados Unidos, mientras que la prevalencia en Japón se considera que es de 1 en 40 000,<sup>2,3</sup> sin embargo se han descrito casos en todas las razas; se considera que el grado de consanguinidad entre los padres de los casos es muy alta.<sup>3,4</sup>

En xeroderma pigmentoso (XP) existen defectos en la reparación por excisión de nucleótidos cuando el ADN es dañado por luz ultravioleta (UV).<sup>2,3</sup>

### Características clínicas

Manifestaciones	Frecuencia/Edad de inicio
<b>Dérmicas</b>	100%
Primera fase	Antes de los 2 años
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidad al sol</li> <li>• Quemaduras severas en zonas expuestas</li> <li>• Pecas</li> <li>• Hiperpigmentación</li> </ul>	
Segunda fase	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofia</li> <li>• Aparición de hemangiomas y telangiectasias</li> <li>• Alopecia</li> </ul>	
Tercera fase	2 años
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Queratosis actínica</li> <li>• Papilomas</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasias <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Queratoacantomas</li> <li>○ Carcinoma de células escamosas</li> <li>○ Carcinoma de células basales</li> <li>○ Melanomas</li> <li>○ Fibrosarcomas</li> <li>○ Angiosarcomas</li> <li>○ Angiomas</li> </ul> </li> </ul>	45% 50% 5%
<b>Oftálmicas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fotofobia</li> <li>• Conjuntivitis</li> <li>• Lagrimeo constante</li> <li>• Telangiectasias y pigmentación conjuntival</li> <li>• Ectropión, entropión y sinalefaron</li> <li>• Carcinoma epidermoide y melanomas en conjuntivas</li> <li>• Úlceras corneales</li> <li>• Atrofia y sinequias en iris</li> </ul>	40 – 60%
<b>Cavidad oral</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperpigmentación en labios y lengua</li> <li>• Carcinoma epidermoide en labios y lingual</li> </ul>	Alrededor de los 14 años
<b>Neurológicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataxia</li> <li>• Movimientos atetósicos en cabeza y brazos</li> <li>• Arreflexia</li> <li>• Signos piramidales y extrapiramidales</li> <li>• Sordera neurosensorial</li> <li>• Retraso psicomotor</li> </ul>	20% A partir de los 5 años  Pocos casos A partir del primer año

El 65% de los melanomas y el 97% de los carcinomas de células basales y escamosas se presentan en la cara, cabeza y cuello. <sup>2</sup>

Actualmente se han descrito 9 grupos de complementación (A – I) y una variante de XP, en todos ellos la severidad y la frecuencia de las manifestaciones clínicas es variable, por ejemplo el riesgo para desarrollar neoplasias en los pacientes del grupo A tienden a



presentar carcinomas de células basales en etapas muy tempranas, mientras que los de la variante XP lo hacen después de la segunda década .<sup>2</sup> El grupo XPA desarrolla múltiples carcinomas epidermoides, seguido por carcinoma de células basales y con menor frecuencia melanomas malignos. En forma similar el grupo XPE desarrollan principalmente carcinoma de células basales mientras que; el grupo XPD presentan con mayor frecuencia melanomas múltiples.<sup>2,3,4</sup>

Los heterocigotos son clínicamente normales, y en general no presentan mayor sensibilidad al sol, pero presentan 4 veces más tumores cutáneos que el resto de la población.<sup>5</sup>

En autopsias se ha detectado microcefalia, cerebro de menor peso, pérdida difusa de tejido cerebral y cerebeloso.<sup>2</sup>

### Evaluación y seguimiento

No existe a la fecha un tratamiento para curar el XP, lo que se realiza actualmente es evitar que los pacientes estén expuestos a la luz solar, así como la aplicación de protectores solares; se mantienen en seguimiento para vigilancia en la posible aparición de neoplasias, las cuales son resecadas quirúrgicamente o tratadas con quimioterapia, en caso de la cirugía se debe evitar el retirar tejido sano tanto como sea posible.<sup>2</sup> Existen evidencias que si se administran altas dosis de retinoides se puede retrasar el crecimiento del tumor y en otros lugares han intentado reemplazar tejido enfermo por piel no dañada pero solo en algunos casos han tenido éxito.<sup>2,30</sup>

### Fisiopatología

Como ya se mencionó previamente existen nueve grupos de complementación y una variante. Los grupos XPA y XPC son los más frecuentes, el XPD y el XPF tienen una frecuencia intermedia, mientras que los otros tres son raros.<sup>4,5</sup>

Actualmente se han identificado los genes responsables en 6 de los 9 formas de XP, se conoce la función de 5 de las proteínas:

Grupo de complementación	Localización en cromosomas	Función
XPA	9q34	Marca el sitio en donde el DNA alterado se debe cortar
XPB	2q21	DNA helicasa Factor de transcripción TFIIH
XPC	3p25	Desconocida
XPD	19q13.2	DNA helicasa Factor de transcripción TFIIH
XPF	16p13.2-13.3	Desconocida
XPG	13q32-38	DNA helicasa Corte en el extremo 3' del DNA No se asocia a neoplasias

Estos genes participan en la reparación por excisión de nucleótidos, proceso que es capaz de reparar enlaces cruzados, dímeros de ciclobutano, entre otros. Este mecanismo de reparación consiste en la excisión de un segmento de 24 a 29 nucleótidos, este segmento es reemplazado por otro nuevo. La proteína que reconoce el DNA dañando es XPA, se une al DNA directamente o por medio de RPA (proteínas de unión de cadena sencilla), posteriormente se unen al complejo proteico las proteínas XPB y XPD, así como el factor de transcripción TFIIH; las proteínas actúan como helicinas, posteriormente se realizan cortes en la cadena dañada XPF y ERCC1 en el extremo 5' y XPG en el 3'. La DNA polimerasa junto con el factor de transcripción C sintetizan el DNA, por último la DNA ligasa une las cadenas.

En la variante de XP el mecanismo de reparación es normal, pero la replicación del DNA cuando se expone a luz UV está alterada. La variante de XP, se divide en resistente o sensible a la cafeína, ya que se potencializa el daño en el DNA cuando se expone a cafeína y a luz UV. Se ha observado que los pacientes resistentes a cafeína no desarrollan neoplasias.<sup>2,3</sup>

El grupo de complementación XPD es complejo, en su comportamiento clínico y molecular, ya que existen fenotipos letales causados por mutaciones nulas; mientras que también se han descrito otras mutaciones menos graves que ocasionan fenotipos variables, incluyendo tres diferentes patologías como son: xeroderma pigmentoso, síndrome de Cockayne y la tricotodistrofia.<sup>4,5,30</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

En México no se cuenta con descripción clínica de los pacientes que cursan con algún tipo de síndrome de inestabilidad cromosómica en etapa pediátrica. En la literatura mundial se mencionan complicaciones durante la evolución de la enfermedad que afectan el manejo y seguimiento de estos padecimientos por lo que deseamos conocer la evolución pediátrica de estos pacientes, definir la edad de inicio de complicaciones lo que permitirá establecer planes de manejo y seguimiento para incidir en la prevención de complicaciones desarrolladas durante la historia natural de la enfermedad.

## **OBJETIVO GENERAL**

- Identificar las causas de morbimortalidad en los padecimientos con inestabilidad cromosómica (anemia de Fanconi, ataxia telangiectasia, xeroderma pigmentoso).

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

1. Describir las características clínicas de los pacientes con AT, XP y AF diagnosticados en el INP en un periodo de enero 1970 a agosto de 2002.
2. Describir la evolución desde el momento del diagnóstico (infecciones, inmunodeficiencias, desarrollo tumoral, tratamiento recibido, tiempo de seguimiento y sobrevida).



## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con ataxia telangiectasia, anemia de Fanconi y xeroderma pigmentoso presentan morbimortalidad causada por neoplasias, complicaciones asociadas a los procedimientos terapéuticos e infecciones de predominio en vías respiratorias.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Es un estudio observacional, descriptivo, retrolectivo.

## **POBLACIÓN EN ESTUDIO**

Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de algún síndrome de inestabilidad cromosómica estudiados en el Instituto desde 1970 hasta agosto del 2002.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

1. Revisión de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de alguno de los síndromes de inestabilidad cromosómica (ataxia telangiectasia, anemia de Fanconi y xeroderma pigmentoso)
2. Obtención de datos a través de hoja de recolección.
3. Análisis de resultados.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se obtuvo el número de expediente de pacientes con ataxia telangiectasia, anemia de Fanconi y xeroderma pigmentoso, que ingresaron en el periodo de enero de 1970 a Agosto del 2002, a partir de los registros del Departamento de Epidemiología y Estadística del INP, de los registros de consulta externa del Departamento de Investigación en Genética Humana y de los registros de autopsia del Servicio de Patología del INP. En el caso de xeroderma pigmentoso se recurrió al Servicio de Dermatología para revisar los casos que tuvieran registrados, encontrado en su archivo un total de 9 casos, así mismo se revisaron los casos de ataxia telangiectasia conocidos por el Servicio de Inmunología encontrando en su archivo 14 pacientes.

A continuación se detalla el total de pacientes incluidos en el estudio así como la fuente que permitió identificarlos.

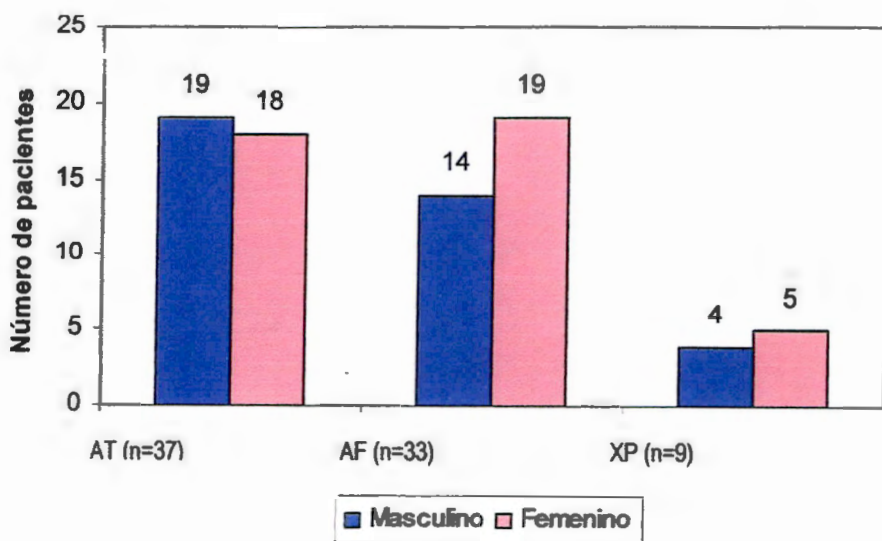
**Tabla 1. Casos de AT, AF y XP registrados en el INP**

	<b>Ataxia telangiectasia</b>	<b>Anemia de Fanconi</b>	<b>Xeroderma pigmentoso</b>
Epidemiología y estadística	85	80	2
Genética Humana	45	33	3
Anatomía Patológica	1	0	0
Dermatología	0	0	9
Inmunología	14	0	0
Total	145	113	14

Durante la revisión de expedientes, se encontraron algunas dificultades ya que muchos de los expedientes no correspondían al diagnóstico, en otros casos los expedientes ya habían sido destruidos y no se habían microfilmado; y algunos se encontraban en archivo muerto, en espera de ser microfilmados, a estos no se tuvo acceso, al término de la revisión se obtuvo la siguiente muestra: 37 casos de ataxia telangiectasia, 33 de anemia de Fanconi y 9 de xeroderma pigmentoso; por lo que se realizó el estudio con estos datos.

## 1. DISTRIBUCION SEGÚN SEXO

En el grupo de AT se encontró que 19 de los 37 pacientes con eran de género femenino y 18 masculino, en AF (33 pacientes) 19 mujeres y 14 hombres, y en XP (9 casos) 5 eran mujeres y 4 hombres, no se observó diferencia significativa entre ambos sexos, como es lo esperado para entidades autosómico recesivas; estos datos son los esperados de acuerdo a la literatura mundial, ya que de los tres grupos la más frecuente es AT con una frecuencia de 1/15 000 y el más pequeño fue el XP que también es el más raro 1/250 000, en cuanto al predominio de sexo es de esperarse que no sea más frecuente en uno de los grupos ya que al ser enfermedades autosómicas afectan a ambos sexos por igual.



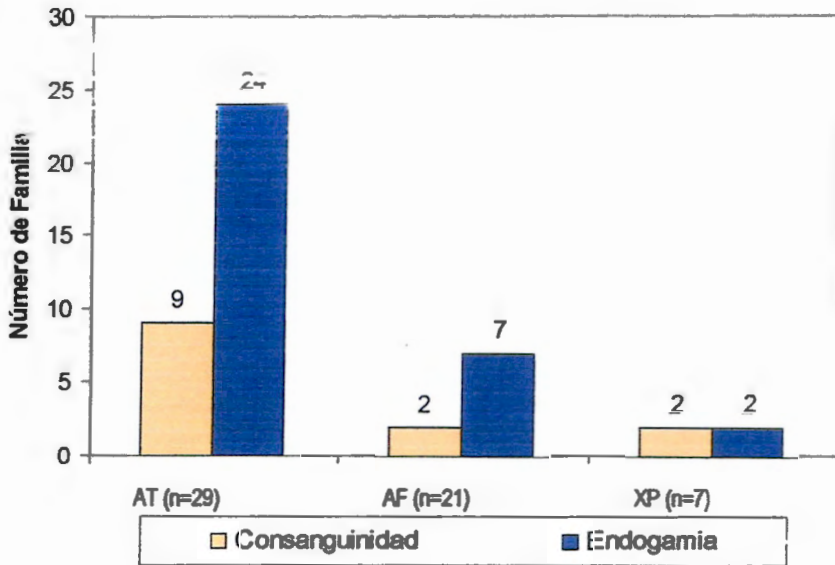
**GRÁFICA 1. Distribución de casos según sexo y padecimiento**

## 2. ANTECEDENTE FAMILIARES

En casos estudiados se encontró que en el grupo de AT (n=37), 8 eran familiares y 29 únicos, en el grupo de AF (n=33), 21 eran familiares y 12 únicos, y por último en el caso de XP (n=9) sólo uno era familiar y el resto caso único. En cuanto a los antecedentes de consanguinidad y endogamia (se entiende por entidad endogámica,

aquella población que cuenta con menos de 2000 habitantes) tenemos que en las familias con AT se encontró consanguinidad en 9, 24 provenían de poblaciones endogámicas; en el caso de AF se identificaron dos familias con consanguinidad y 7 con antecedente de endogamia, en XP se encontraron 2 familias con antecedente de consanguinidad, y 2 familias con endogamia.

Estos resultados aunque son similares a la literatura, llama la atención que tanto la frecuencia de consanguinidad y endogamia es elevada, se considera que en México la frecuencia global de consanguinidad es de 1%, en nuestra población estudiada es mayor, en cuanto a la endogamia es frecuente en esta muestra y en general se menciona que los padecimientos autosómico recesivos tienen este antecedente y en ellos es necesario el efecto fundador.



GRÁFICA 2. Antecedente de consanguinidad y endogamia en las familias afectadas

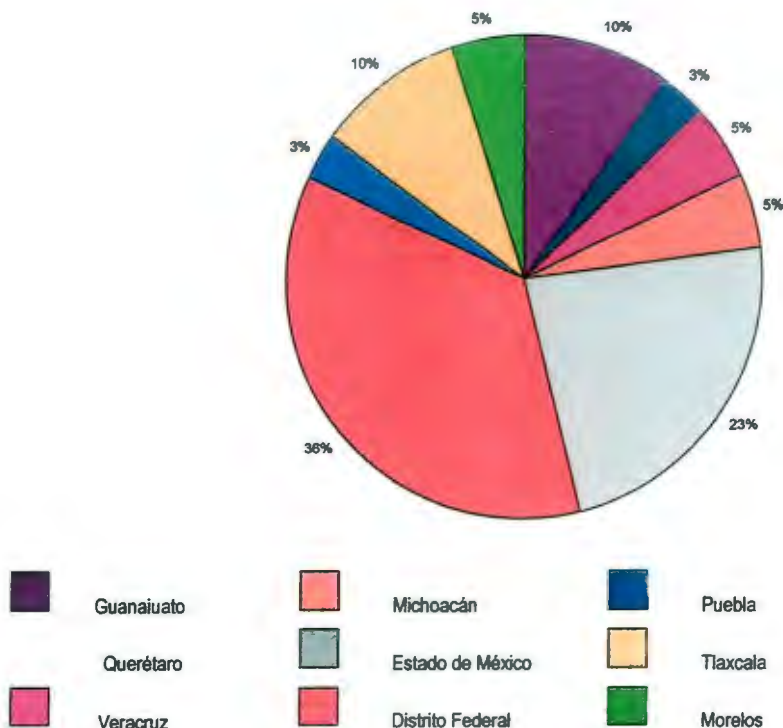
### 3. LUGAR DE PROCEDENCIA

Para este análisis, se dividió a la República Mexicana en 3 regiones geográficas, en la **región norte** se incluyeron los estados de Baja California Norte, Baja California Sur, Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, Sinaloa, Durango, Zacatecas, San Luis Potosí y Nayarit, en la **región centro** se incluyó Jalisco, Aguascalientes, Guanajuato, Querétaro, Hidalgo, Veracruz, Michoacán, Estado de México, Distrito Federal, Puebla, Tlaxcala, Morelos y Colima, y en la **región sur** con los estados de Guerrero, Oaxaca, Chiapas, Tabasco, Campeche, Quintana Roo y Yucatán.

Se encontró que 2 familias (AF 1 y AT 1) provenían de la región Norte, 39 familias de la región Centro (18 de AT, 17 de AF y 4 con XP; y 16 familias de la región Sur (AT 10, AF 3 y XP 3). (ver figura 1)

La figura 2 muestra los estados de procedencia de las 39 familias de la zona centro, la cual está integrada por los siguientes estados: Guanajuato (4), Querétaro (4), Veracruz (2), Michoacán (2), Estado de México (9), Distrito Federal (14), Puebla (1), Tlaxcala (4) y Morelos (2) es evidente que una mayor proporción de ellas provino del D.F. y Estado de México.





**FIGURA 2. Lugar de procedencia en pacientes de Zona Centro**

Evidentemente la población muestra un sesgo evidente debido a la cercanía de ciertos estados con el DF, lo que no permite concluir con respecto a posibles regiones de alta prevalencia de las enfermedades.

### 3. EDAD DE INICIO DEL PADECIMIENTO

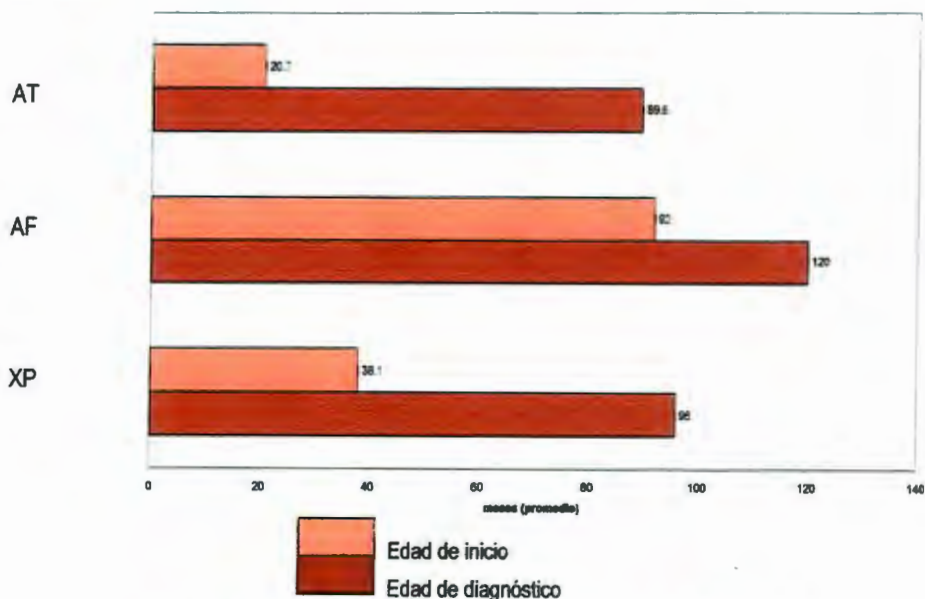
El promedio de edad de inicio de los síntomas fue de 38.1 meses (4–160 meses) en los pacientes con AT, en los casos de AF la edad de inicio fue de 92 meses (5-240 meses) y en XP de 20.7 meses (2-36 meses) (gráfica 3).



#### 4. EDAD AL DIAGNOSTICO

La edad promedio en la que se estableció el diagnóstico en el grupo de AT fue de 89.6 meses (24-207 meses), en AF de 120 meses (12-240 meses) y en XP de 89.6 meses (2-180 meses) (gráfica 3).

El inicio de los padecimientos es similar a lo referido en la literatura, sin embargo los pacientes acuden después de meses o años de haber iniciado con la sintomatología; esto es causa indirecta de que en las familias hubiese más de un individuo afectado pues la falta de diagnóstico o el diagnóstico tardío causa que los padres no estén alertas sobre la posibilidad de recurrencia.



**GRÁFICA 3. Edad de inicio y de diagnóstico de los casos**

#### 5. PROCESOS INFECCIOSOS

En todos los grupos de estudio se documentó la existencia de eventos infecciosos, los cuales se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes con AT (29/37), que en los que tenían AF (3/33) y en XP (5/9).



El tipo de infección fue diferente en cada uno de los grupos: en los pacientes con AT predominaron las infecciones de vías aéreas superiores y otitis medias en el 54% (15/11) seguidas por infecciones gastrointestinales en el 15% y de vías aéreas bajas como neumonías, bronquitis y bronquiolitis en el 13% de los pacientes; no se documentó en el expediente el tratamiento que fue instituido en cada caso. En el caso de AF, se reportó un caso con gastroenteritis, otro de varicela que resultó letal y uno casos con conjuntivitis bacterianas y una infección de vías aéreas altas. En el grupo de XP, los 5 casos que presentaron procesos infecciosos, todos afectaban los ojos (conjuntivitis bacterianas).

## **6. INMUNODEFICIENCIA HUMORAL Y/O CELULAR**

En el grupo de AT se encontró inmunodeficiencia celular en 8 pacientes y humoral en 12 de ellos, y en 9 de ellos fue inmunodeficiencia mixta, en el grupo de AF no se pudo determinar si realmente tenían inmunodeficiencia celular, ya que en 18 de ellos existía pancitopenia por lo que no se pudo diferenciar, solo se presentó un caso de inmunodeficiencia humoral. En XP no se encontró evidencia en el expediente de ningún tipo de inmunodeficiencia, pero al parecer es porque en ese momento no se realizaban estos estudios.

## **7. ABERRACIONES CROMOSÓMICAS**

Se realizaron estudios de aberraciones cromosómicas espontáneas (AE) e inducidas en los grupos de AF y AT, en el primer grupo los agentes utilizados fueron diepoxibutano (DEB) y/o mitomicina C (MMC), ya que en algunos pacientes no se realizaron ambas pruebas; mientras que AT se utilizó bleomicina. A continuación se muestran los resultados de las aberraciones cromosómicas realizadas en AF y AT:

**TABLA 2. Resultados de estudios de aberraciones cromosómicas espontáneas e inducidas por célula en pacientes con AF**

Caso	AE	DEB	MMC
1	0.52	3.8	**
2	0.38	10.2	**
3	0.30	**	5.6
4	0.40	3.9	2.8
5	0.24	10.5	**
6	0.28	10.13	**
7	0.24	4.43	>><<
8	0.36	4.48	>><<
9	0.24	>><<	5.4
10	0.36	3.12	**
11	0.36	4.2	**
12	0.08	13.84	2.88
13	0.12	5.52	**
14	0.28	0.52	11.88
15	0.28	9.67	1.64
16	0.28	**	1.2
17	0.12	**	3.98
18	0.24	**	3.92
19	0.20	**	12
20	0.36	3	3
21	0.12	**	3.84
22	0.24	8.3	3.63
23	0.20	>><<	0.92
24	0.36	>><<	3.92
25	0.12	3.91	0.96
26	0.28	>><<	3.4
27	0.36	>><<	4.5
28	0.12	21.7	4.32
29	0.28	**	5.88
30	0.36	**	2.84
31	0.12	**	4.44
32	0.28	5.6	3.2
33	0.36	>><<	2.44
<b>PROMEDIO</b>	0.26	7.04	4.1

AE=aberraciones cromosómicas espontáneas, DEB=diepoxibutano, MMC=mitomicina C

\*\* : no hubo crecimiento del cultivo, >><<: no se realizó el estudio

En el grupo de AT se encontró que solo en 13 de los 37 casos revisados se contaba con estudios de aberraciones cromosómicas, en algunos casos ya que eran de los primeros en diagnosticarse no se realizaron los estudios quizás porque en ese tiempo no se contaba con esta metodología, en otros ya recientes no se consideró realizarlos pues por clínica se estableció el diagnóstico y no consideró necesario.

**TABLA 3. Resultados de estudios de aberraciones cromosómicas espontáneas e inducidas con bleomicina por células en pacientes con AT**

Casos	AE	Bleomicina
1	0.32	3
2	0.32	9.67
3	0.28	10.5
4	0.50	10.7
5	0.24	10.13
6	0.24	5.52
7	0.28	3.92
8	0.24	3.48
9	0.36	3.40
10	0.12	1.2
11	0.36	1.6
12	0.24	5.4
13	0.24	2.8
Promedio	0.28	5.48

AE=aberraciones cromosómicas espontáneas

## 8. DESARROLLO TUMORAL

En los tres grupos de estudio existió desarrollo tumoral, en el caso de AT se documentó su presencia en 3 pacientes que presentaron tumores predominantemente del sistema linforreticular. En AF se encontraron 2 pacientes que desarrollaron leucemia y en el grupo de de XP fueron 7/9 pacientes los que presentaron neoplasias, solo que en este último grupo muchos de los pacientes presentaron varios tumores primarios; además se observó que la edad de aparición de la tumoración fue más temprana en el grupo de XP.

**TABLA 4. Desarrollo tumoral**

**Ataxia telangiectasia (n=3/37)**

Caso	Tipo de tumor	Edad de aparición
1	Linfoma difuso de células B	4 años
2	Linfoma de células T	7 años
3	Leucemia linfoblástica aguda	18 años

**Anemia de Fanconi (n=2/33)**

Caso	Tipo de tumor	Edad de aparición
1 y 2	Leucemia (se desconoce tipo)	12 – 13 años

**Xeroderma pigmentoso (n=7/9)**

Caso	Tipo de tumor	Edad de aparición
1	Carcinoma basocelular superficial	10 años
	Queratoacantomas	12 años
2	Carcinoma epidermoide poco diferenciado	5 años
	Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado	6 años
	Queratoacantomas	6 años
3	Carcinoma basocelular adenoide/hemangioma mixto	2 años
	Carcinoma epidermoide mixto/queratoacantoma	6 años
	Metaplasma escamosa/acantolisis	18 años
4	Queratoacantoma	2 años
5	Carcinoma epiteloma basocelular	3 años
6	Carcinoma basocelular	2 años
	Carcinoma espinocelular	3 años
	Carcinoma epidermoide	5 años
	Carcinoma epibulbar conjuntiva	7 años

	Carcinoma in situ conjuntiva	7 años
	Queratoacantomas	7 años
7	Carcinoma epidermoide	2 años
	Carcinoma basocelular	2 años

En AT y AF regularmente se registra una edad promedio de desarrollo tumoral de 15 y 20 años. respectivamente, de nuestros paciente solo uno había llegado a esa edad, mientras que 4 estaban alrededor de los 12 años, por lo que no se confirmó lo que se describe en la literatura probablemente a la pérdida de seguimiento o bien a que nuestros pacientes fallecen prematuramente por otras causas como lo son los procesos infecciosos o por complicaciones de la misma enfermedad (como son pancitopenia, ataxia, malformaciones congénitas, etc.), sin llegar a alcanzar las edades de riesgo para el desarrollo tumoral.

En el grupo de XP se evidenció que los procesos tumorales inician en edades tempranas como se describe en la literatura, pero además se observa que varios de los pacientes que presentaron tumoraciones tuvieron varias neoplasias diferentes en el transcurso de su seguimiento, por lo mismo es importante sensibilizar a la familia a los médicos en la importancia de la vigilancia médica ya que ésta es una de las principales causas de morbilidad en este grupo.

## 9. PÉRDIDA DE SEGUIMIENTO

Se observó que algunos pacientes dejaron de acudir a la consulta de genética pero asistían a otros servicios, mientras que la gran mayoría dejaron de asistir por completo al instituto, lo cual dificultó establecer el estado actual de niño, la presencia de complicaciones y en el caso de muerte, el evento que la originó.

Se observó que 22 de los 37 pacientes con AT dejaron de asistir a consulta, el servicio de genética valoró a 31, 10 se mantienen en seguimiento regular, 13 en seguimiento esporádico y 7 acudieron únicamente a la cita inicial; el seguimiento promedio de este grupo fue de 26.43 meses, la edad de estos pacientes oscila entre los 6 y 14 años. De este grupo solo se tiene el reporte de 1 defunción (esta ocurrió en el instituto, por lisis tumoral y pancreatitis secundaria), esta paciente nunca fue referida al servicio de Genética.



En el grupo de AF solo se perdió el seguimiento de 2 de los 33 pacientes conocidos, existe el antecedente de 11 defunciones, en general este grupo es el mejor caracterizado por la existencia de protocolos de investigación sobre el padecimiento en nuestro departamento. El promedio de seguimiento en los pacientes de este grupo fue de 2 meses con una SD de 36.35.

El grupo que más se perdió el seguimiento fue XP, ya que 8 de los 9 pacientes dejaron de acudir al hospital; el único paciente que se mantuvo en seguimiento falleció por complicaciones secundarias al tratamiento antineoplásico, sin embargo no se conocen en forma adecuada las causas de su defunción ya que esta ocurrió en su casa.

La 6 de los 9 pacientes no habían sido valorados por el servicio de Genética, sin embargo el seguimiento por el servicio de Dermatología fue de 51.25 meses (SD 57.26). Muchos de estos pacientes no acudían a la escuela pues se exponían al sol, 3 de ellos presentaron ceguera secundaria a cáncer conjuntival o a úlceras corneales.

**TABLA 5. Sobrevida**

	AT (n=37)	AF (n=33)	XP (n=9)
Vivos	14	20	0
Defunciones	1	11	1
Pérdida del seguimiento	22	2	8

Se piensa que los pacientes dejan de acudir a consulta, quizás porque en estos padecimientos existe deterioro progresivo sin que médicamente se pueda tener una gran intervención terapéutica.

## CONCLUSIONES

1. No hubo diferencia entre la frecuencia en hombres y mujeres de los tres padecimientos estudiados, ya que se tratan de entidades recesivas.
2. Nuestra población proviene predominantemente de la región centro del país, pues están más cerca del centro hospitalario.
3. En nuestra población la edad de inicio de los padecimientos es similar a la referida en la literatura, el diagnóstico es tardío debido a que los pacientes acuden meses o años después de que inició el padecimiento, esto hace que la familia no esté sensibilizada sobre el riesgo de recurrencia ni la historia natural de la enfermedad y que exista más de un caso en cada familia.
4. Las infecciones se documentaron en todos los grupos de padecimientos, sin embargo fueron una causa importante de morbimortalidad en el AT por lo que se deben establecer medidas terapéuticas y preventivas para mejorar el estado inmunológico de esos pacientes. En el caso de XP aunque se observó que la mitad de ellos (5/9) presentaron infecciones, ninguna comprometía su vida ya que todas fueron conjuntivitis bacterianas.
5. El grupo de XP el principal dato de morbimortalidad fue el desarrollo tumoral, ya que inclusive varios de estos pacientes presentaron más de un proceso neoplásico, por lo que la fotoprotección es un dato clave dentro del manejo de estos pacientes, además de que es necesario sensibilizar a la familia y al médico sobre la importancia de su seguimiento.
6. Una gran proporción de los pacientes dejó de acudir a su seguimiento en el hospital, esto ocasiona que no se puedan identificar en forma adecuada las causas de morbimortalidad en nuestros pacientes.

7. Consideramos que es importante sensibilizar a los padres sobre la importancia del seguimiento estrecho a los afectados, ya que aunque no se puede tener una intervención terapéutica curativa, si se pueden prevenir las complicaciones de la misma.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Demple B, Harrison L.. Repair of oxidative damage to DNA: Enzymology and biology. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 915-948.
2. Lambert W.C, Kuo H.R. Xeroderma Pigmentosum and related Disorders. En : Jameson, L. : *Principles of Molecular Medicine*. Humana Press. 1998.
3. Cohen MM, Levy HP. Chromosome Instability Syndromes. En *Advances in Human Genetics*. Harris H and Hirschhorn K eds. 1990. New York and London. Plenum press.
4. Arlett CF. Human DNA repair defects. *J Inher Metab Dis*, 1986; 9 (Suppl 1): 69-84.
5. Arlett CF, Lehmann AR.. Human disorders showing increased sensitivity to the induction of genetic damage. *Annu Rev Genet* 1978; 12: 95-115.
6. Motoyama, N, Naka, Kazuhito. DNA damage tumor suppressor genes and genomic instability. *Current Opinion in Genetics and Development* 2004; 14:11-16.
7. Meyn, M.S. Ataxia-telangiectasia, cancer and the pathobiology of the ATM gene. *Clinical Genetics* 1999; 55:289-304.
8. Aicardi J, Barbosa C, Adermann E, Andermann F, Morcos R, Ghanem Q, Fukuyama Y, Amaya Y, Moe, P. *Ann Neurol* 1988; 24:497-502.
9. Bebb DG, Warrington PJ, De Jong G, Yu Z. Radiation induced apoptosis in ataxia telangiectasia homozygote, heterozygote and normal cells. *Mutat Res* 2001; 476:13-20.
10. Bishop DT, Hooper J. AT-tributable risks? *Nature Genetics* 1997; 15:307-310.
11. Concannon P. ATM heterozygosity and cancer risk. *Nature Genetics* 2002; 32:89-90.
12. Concannon P, Gatti RA. Diversity of ATM gene mutations detected in patients with ataxia.telangiectasia. *Human Mutation* 1997; 10: 100-107.
13. Gatti RA. Ataxia Telangiectasia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York, pp 705-32.
14. Gatti Ra. Ataxia Telangiectasia. En: Vogelstein B, Kinzler KW (eds). *The Genetic Basis of Human Cancer*. McGraw-Hill, New York, pp 239-65.
15. Reed WB, Epstein WL, Boder E, Sedgwick R. Cutaneous manifestations of ataxia-telangiectasia. *JAMA* 1966; 195: 756-753.
16. Berkel Al.. Studies of IgG subclasses in ataxia-telangiectasia patients. *Monogr Allergy* 1986; 20: 100-105.
17. Sedgwick RP. Neurological abnormalities in ataxia-telangiectasia, in *Ataxia-Telangiectasia: A cellular and molecular link between cancer, Neuropathology, and immune deficiency*. BA

Bridges and DG Harden , editors. Chichester: John Wiley and Sons, 1976: 23-35.

18. Gordon EC, Rutherford TR. Fanconi Anaemia- Constitutional, familial aplastic anaemia. *Bailleres Clin Haematol* 1989; 2: 139.
19. Alter BP. Fanconi's anaemia and its variability. *British J of Haematology* 1993; 85: 9-14.
20. Joenje H, Mathew C y Gluckman E. Fanconi anaemia research: Current status and prospects. *Europ J Cancer* 1995; 2: 268-272.
21. Tischkowitz MD, Hodgson SV. Fanconi Anaemia. *Journal of Medical Genetics* 2003; 40:1-10.
22. D'Andrea AD, Grompe M. The Fanconi Anaemia/BRCA Pathway. *Nature Reviews Cancer* 2003; 3:23-34.
23. Alter, BP. Cancer in Fanconi Anemia, 1997-2001. *Cancer* 2003; 97:425-440.
24. D'Andrea AD. The Fanconi road to cancer. *Genes and Development* 2003;17:1933-1936.
25. Owen J. (Ed). *Fanconi Anemia Standars for clinical care. Fanconi Anemia Research Fundation. 1999.*
26. Arwert F y Kwee L. Chromosomal breakage in response to cross-linking agents in the diagnosis of Fanconi anemia. En: Schroeder TM, Auerbach A y Obe G (Eds.) *Fanconi anemia , clinical cytogenetic and experimental aspects.*Berlin Heidelberg, Springer-Verlag,1989.
27. Joenje H, Mathew C y Gluckman E. Fanconi anemia research: current status and prospects. *European Journal of Cancer* 1995;31A:268-272.
28. Alter BP. Fanconi's Anemia and Malignancies. *Am J Hematol* 1996; 53: 99.
29. Duckworth-Rysiecki G, Hulten M, Mann J, Taylor MR. Clinical and cytogenetic diversity in Fanconi's anaemia. *J Med Genet* 1984; 21: 197.
30. Auerbach AD, Buchwald M, Joenje H. Fanconi Anemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill, New York, pp 753-69.*
31. Heim R, Lench N y Swift M. Heterozygous manifestations in four autosomal recessive human cancer-prone syndromes: ataxia telangiectasia, xerodermapigmentosum, Fanconi anemia, and Bloom syndrome. *Mutat Res* 1992; 284: 25-36.
32. Auerbach AD. Fanconi Anemia diagnosis and the diepoxibutane (DEB) test. *Exp Hematol* 1993; 21:731-736.
33. D' Andrea AD. Fanconi anaemia forges a novel pathway. *Nature Genet* 1996; 14: 240-241.
34. Joenje H, Lo Ten Foe JR, Oostra AB, van Berkel CGM, Rooimans MA, Schroeder-Kurt T,

- Wegner RD, Gille JJP, Buchwald M, Arwert F. Classification of Fanconi Anemia Patients by complementation analysis: Evidence for a fifth genetic subtype. *Blood* 1995; 86: 2156.
35. Porteus MEM, Cross Y, Burn J. VACTERL with hydrocephalus: One end of the Fanconi Anemia Spectrum of anomalies. *Am J Med Genet* 1992; 43: 1032.
36. Rossbach HC, Sutcliffe MJ, Haag MM, Grana NH, Rossi Ar, Barbosa JL. Fanconi anemia in brothers initially diagnosed with VACTERL association with hydrocephalus, and subsequently with Baller-Gerold syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 61:65.
37. Digweed M, Sperling K. Molecular analysis of Fanconi anemia. *Bioessays* 1996; 18: 5795.
38. Lo Ten Foe J, Rooimans MA, Guille JJP, Pals G, Kruyt FAE, Pronk J, Arwert F, Joenje H. Somatic mosaicism in Fanconi Anemia: Molecular Basis and clinical significance. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 137.
39. Wolf U. Identical mutations and phenotypic variation. *Hum Genet* 1997; 100: 305.
40. Bagby GC. The pathogenesis of Bone Marrow Failure in Fanconi Anemia. *Blood*. In press 1997.
41. Poot M, Grob O, Epe B, Pflaum M, Hoehn H. Cell cycle defect in connection with oxygen and iron sensitivity in fanconi anemia lymphoblastoid cells. *Exp Cell Res* 1996; 222: 202.
42. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma Pigmentosum: Cutaneous, ocular and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol* 1987; 123: 241-250.
43. Bootsma D, Kraemer KH, Cleaver, JE, Hoeijmakers JHJ. Nucleotide Excision Repair syndromes: Xeroderma Pigmentosum, Cockayne Syndrome, and Trichothiodystrophy. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York, pp 705-32.

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### FICHA DE IDENTIFICACIÓN

- Registro: \_\_\_\_\_
- Edad actual: \_\_\_\_\_
- Diagnóstico: \_\_\_\_\_

### ANTECEDENTES

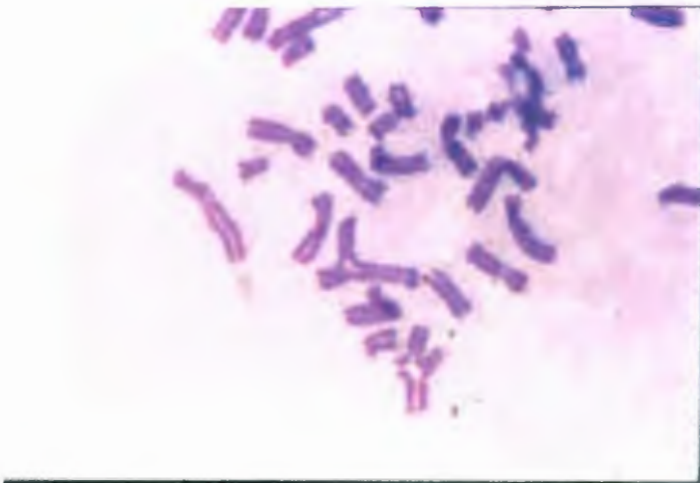
- Consanguinidad                      SI (1)                      No (0)
- Lugar de origen de los padres:
  - a. Madre \_\_\_\_\_
  - b. Padre \_\_\_\_\_
- Edad de inicio de los síntomas: \_\_\_\_\_
- Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_

### PERFIL CLÍNICO

- Episodios infecciosos documentados:
  - a. Número: \_\_\_\_\_
  - b. Tipo: \_\_\_\_\_
- Inmunodeficiencia
  - a. Celular                      SI (1)                      No (0)
  - b. Humoral                      SI (1)                      No (0)
- Desarrollo tumoral                      SI (1)                      No (0)
  - a. Tipo: \_\_\_\_\_
  - b. Edad de aparición: \_\_\_\_\_
  - c. Tratamiento: \_\_\_\_\_
- Sobrevida                      Vivo                      (1)  
   Muerto                      (2)  
   No sé                      (3)
- Morbilidad
  - Anemia \_\_\_\_\_
  - Ataxia \_\_\_\_\_
  - Malformaciones \_\_\_\_\_
  - Otras \_\_\_\_\_
- Periodo de seguimiento: \_\_\_\_\_



**FOTOGRAFIA 1.** Paciente con ataxia telangiectasia, en esta imagen se observan las telangiectasias en conjuntivas



**FOTOGRAFIA 2.** Estudio citogenético "aberraciones cromosómicas inducidas", se observan rupturas cromosómicas, cromatídicas y figuras trirradiadas, entre otros.





**FOTOGRAFIAS 3 Y 4.** Pacientes con anemia de Fanconi, en estas imágenes se observan alteraciones en el eje radial, a la izquierda se muestra ausencia del pulgar así como sindactilia entre 2° y 3° dedos, a la derecha se muestra alteración en la implantación del pulgar, así como acortamiento del mismo.



**FOTOGRAFIA 5.** Paciente con xeroderma pigmentoso, en esta imagen se observa las lesiones cutáneas en cara causadas por la exposición al sol (luz UV).