

SESIÓN VI

Moderadores: Dra. Esther Lieberman Hernández y
M. en C. Silvia R. Sánchez Sandoval





Hallazgos no descritos y precisiones sobre el fenotipo dermatológico en pacientes con anemia de Fanconi

New dermatological findings and precisions of skin phenotype in patients with Fanconi anemia

Andrea Venegas-Andrade,¹ Marimar Sáez-de-Ocariz,¹ Moisés Fiesco-Roa,^{1,2} Sonia Toussaint-Caire,³ Sara Frías,^{1,4} Benilde García-de Teresa,¹

ANTECEDENTES. La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad genética poco frecuente con alto riesgo de falla medular, anomalías del desarrollo físico y cáncer. Las alteraciones dermatológicas se ven en el 97% de las personas con AF tras exploración intencionada.

OBJETIVO. Analizar el fenotipo dermatológico de pacientes con AF del Registro de Anemia de Fanconi de México (RAFMex).

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio observacional, analítico, transversal y prospectivo mediante examen dermatológico estandarizado de pacientes del RAFMex.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. De junio 2021 a abril 2022 se evaluaron 23 pacientes con una mediana de edad de 8 años, 43.5% masculinos y 17.4% con trasplante de células hematopoyéticas. En todos los pacientes se observaron anomalías dermatológicas, en contraste con <40% reportado en estudios retrospectivos. La frecuencia, mediana y rango de las anomalías más frecuentes fueron: máculas hipopigmentadas (100%, 3 [1-13]), máculas café con leche (95.6%, 9 [0-50]), hiperpigmentación periorificial (91.3%), neoformaciones papulares hiperpigmentadas (73.9%, 7 [0-128]) y ≥ 15 nevos melanocíticos (39.1%, 8 [0-67]). La frecuencia de las neoformaciones tuvo una correlación positiva con la edad ($r=0.5$, $p<0.05$). Aunque estos tumores habían sido previamente descritos como efélides, la evaluación histopatológica reveló acantosis epidérmica con hiperqueratosis, crestas interpapilares agrandadas y queratinocitos con abundante citoplasma eosinofílico. Las neoformaciones fueron encontradas en sitios de fricción. Las características de las manchas hiper e hipopigmentadas contrastan importantemente con otras genodermatosis, ya que presentan límites irregulares y mal definidos.

CONCLUSIONES. Todos los pacientes evaluados presentaron ≥ 8 hallazgos en la piel, siendo los cambios pigmentarios los más frecuentes. La presencia de hiperpigmentación periorificial, neoformaciones de aspecto papular y una elevada frecuencia de nevos melanocíticos no se habían descrito previamente en AF. Estos hallazgos y las características de las manchas hipo e hiperpigmentadas se colocan como una herramienta útil en el diagnóstico diferencial con otras genodermatosis.

PALABRAS CLAVE: anemia de Fanconi, fenotipo, dermatología

Abstract

BACKGROUND. Fanconi anemia (FA) is an infrequent genetic disease with a high risk of bone marrow failure, developmental physical abnormalities, and cancer. Dermatological abnormalities, mainly pigmentation changes, have been described in 97% of patients with FA when intentionally explored.

¹Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

²Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de México

³Hospital General Manuel Gea González, Ciudad de México

⁴Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Campo de conocimiento:
Clínica

Correspondencia:

mariadelmar71@prodigy.net.mx
b.garciadeteresa@gmail.com

OBJECTIVE. To describe and analyze the dermatological characteristics of patients with FA from the Fanconi Anemia Registry of Mexico (RAFMex).

METHODS AND MATERIALS. An observational, analytical, cross-sectional, and prospective study was carried out through standardized dermatological examination of patients included in the RAFMex.

RESULTS Y DISCUSSION. From June 2021 to April 2022, 23 patients with a median age of 8 years were evaluated, 43.5% were males and 17.4% had hemopoietic cell transplantation. All patients had dermatological findings with a median number of 43 (range 8-176). The frequency, median number, and range of the most frequent anomalies are the following: hypopigmented macules (100%, 3 [1-13]), café-au-lait macules (95.6%, 9 [0-50]), periorificial hyperpigmentation (91.3%), hyperpigmented papule-like tumors in flexion surfaces and dorsal wrist (73.9%, 7 [0-128]), and ≥ 15 melanocytic nevi (39.1%, 8 [0-67]). The number of hyperpigmented papule-like tumors had a positive correlation with age ($r=0.5$, $p<0.05$). Although these tumors had previously been described as ephelides (1), histopathological evaluation showed epidermal acanthosis with hiperkeratosis and enlarged rete-ridges, and queratinocytes with abundant eosinophilic cytoplasm. The neoformations were observed on skin continuously exposed to friction. The characteristics of hyperpigmented and hypopigmented spots contrast significantly with other genodermatoses since they have irregular and poorly defined limits.

CONCLUSIONS. All the patients evaluated had ≥ 8 findings on the skin, pigmentary changes being the most frequent. The presence of periorificial hyperpigmentation, papular-like neoformations, and a high frequency of melanocytic nevi has not been previously described in FA. These findings and the features of hypopigmented and hyperpigmented spots may be a useful tool in the differential diagnosis with other genodermatoses.

KEYWORDS: Fanconi anemia, phenotype, dermatology



¿Qué distingue a las mujeres con anemia de Fanconi que se embarazan?

What distinguishes women with Fanconi anemia who have pregnancies?

Benilde García-de Teresa,¹ Burak Altintas,² Moisés Fiesco-Roa,¹ Leda Torres,¹ Pedro Reyes,¹ Bertha Molina,¹ Mónica Aguinaga,³ Francisco Ibarguengoitia,³ Alfredo Rodríguez,⁴ Neelam Giri,² Blanche P Alter,² Sara Frías^{1,4}

ANTECEDENTES. Una característica de las mujeres con anemia de Fanconi (AF) es la subfertilidad, en la literatura se han reportado aproximadamente 50 embarazos. Esto sugiere que hay un subgrupo de mujeres con AF con pronóstico reproductivo favorable.

OBJETIVO. Analizar fenotipo y genotipo de mujeres con AF que concibieron.

MATERIAL Y MÉTODOS. Revisión de expedientes de mujeres con AF que concibieron participantes en el Registro de anemia de Fanconi de México (RAFMex) y la cohorte del Instituto Nacional de Cáncer de EE.UU (NCI) y de reportes publicados que incluyen genotipo, así como análisis funcional de una variante patogénica (VP).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Evaluamos datos de 17 mujeres con AF que concibieron (1=RAFMex, 14=NCI, 2=literatura). Estas mujeres tuvieron una presentación hematológica atenuada respecto a otros pacientes. La proporción de pacientes que desarrolló alguna neoplasia y la edad a la que ocurrió fue similar a lo previamente reportado. Todas las mujeres que concibieron tuvieron alguna anomalía física, como era de esperarse la alteración radial fue la más frecuente pero sorprende que ninguna tuvo alteraciones renales ni cardíacas (Tabla 1). La ventana de fertilidad reducida en estas pacientes fue por menopausia temprana (Tabla 2). En los 13 casos genotipificados la VP estuvo en el gen *FANCA*, repartidos equitativamente entre predicción de genotipos hipomorfos y nulos. La predicción de genotipo nulo, se confirmó por ausencia de proteína *FANCA* y fenotipo celular AF clásico al analizar células de una paciente.

CONCLUSIONES. Las mujeres con AF que han concebido pertenecen a un subgrupo con genotipo *FANCA*, fenotipo físico atenuado y curso hematológico leve. La capacidad de embarazarse parecería estar ligada a algún tipo de protección no sólo del fenotipo físico, sino específicamente, de la región aorta-gónada-mesonefros donde convergen durante el desarrollo las células troncales hematopoyéticas, germinales y las que darán lugar a estructura cardíaca y renal.

PALABRAS CLAVE: anemia de Fanconi, fertilidad

Abstract

BACKGROUND. Women with Fanconi anemia (FA) have reduced fertility. Around 50 pregnancies have been reported in the literature suggesting that a subgroup of women with FA have a favorable reproductive prognosis.

OBJECTIVE. To analyze phenotype and genotype in women with FA who conceived.

MATERIAL AND METHODS. Retrospective review of medical records of women with FA who had pregnancies. The participants were women with FA in the Mexican registry (RAFMex), the National Cancer Institute (NCI) cohort (1) and published cases with genotype data (2,3), with functional analysis of pathogenic variant (PV) in one case.

¹Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

²Clinical Genetics Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Rockville, Maryland, USA

³Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México

⁴Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Campo de conocimiento:
Clínica

Correspondencia:

b.garciadeteresa@gmail.com
sarafrías@iibiomedicas.unam.mx

RESULTS AND DISCUSSION. We evaluated data from 17 women with FA (1=RAFMex, 14=NCI, 2=literature) who conceived. These women had an attenuated hematologic presentation when compared to other patients with FA. The percentage of patients who developed cancer and the age at which they did was similar to what has previously been reported. All the women had at least one physical abnormality; as expected, the more frequent abnormalities were radial defects, but it was surprising that none had renal nor cardiac abnormalities (Table 1). The reduced fertility window in these patients was the result of an early menopause (Table 2). Genotype was available in 13 cases all of whom had PV in *FANCA*, genotypes were equally distributed between null and hypomorphic. The null genotype prediction was confirmed by the absence of the *FANCA* protein and a clear cellular FA phenotype in cells from one of the patients.

CONCLUSIONS. Women with FA who have conceived belong to a subgroup with *FANCA* genotype, attenuated physical phenotype and a mild hematologic course. Conception capacity appears to be dependent on some sort of protection not only of the physical phenotype, but particularly of the aorta-gonad-mesonephros region where hematopoietic stem cells, germ cells and those that will give rise to the renal and cardiac structures coincide during embryogenesis.

KEYWORDS: Fanconi anemia, fertility

Tabla 1. Contraste del fenotipo entre pacientes con AF que concibieron y la cohorte del NCI

	Pacientes que concibieron n=17	Cohorte NCI (1) n=198	valor de p (p<0.05)
Edad mediana al diagnóstico de AF	18 (10-60)	5a 5m (0-59a 6m)	
Edad mediana de inicio de manifestaciones hematológicas	18a 9m (8-32)	NR	
Proporción con falla medular	14 (82%)	170 (85.9%)	0.7180
Proporción con falla medular severa	7 (50%)	124 (73.9%)	0.0087
Proporción de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas	4 (23%)	103 (51%)	0.1654
Edad mediana de TCPH	35.5 (21-43)	9.1 (1a 6m-46a 6m)	
Mediana de alteraciones físicas	3 (1-6)	NR	
Proporción con alteración vertebral	3 (19%)	44 (22%)	>0.9999
Proporción con alteración anal	0 (0%)	12 (6%)	0.6050
Proporción con alteración cardíaca	0 (0%)	51 (25.7%)	0.0145
Proporción con fistula traqueo-esof	1 (6%)	10 (5.1%)	0.6050
Proporción con atresia esofágica	0 (0%)	22 (11.1%)	0.2279
Proporción con alteración renal	0 (0%)	70 (35.3%)	0.0018
Proporción con alteración radial	8 (47%)	117 (59.1%)	0.4432
Proporción con hidrocefalia	0 (0%)	10 (5.1%)	>0.9999
Proporción con VACTERL-H	0 (0%)	52 (26.2%)	0.0146
Proporción que desarrolló cancer	4 (23.5%)	48 (24.4%)	>0.9999
Edad mediana de primer cancer	32 (29-34)	31 (2-58)	

NR: no reportado

Comparación de frecuencias por prueba exacta de Fisher de dos colas

Tabla 2. Características gineco-obstétricas de pacientes con AF

	Pacientes que concibieron n=17	Cohorte NCI (4)	Población general
Edad mediana de menarca	13 (11-15)	11.5- 14	11.9*
Edad mediana de primer embarazo	24a 6m (19-32)	NR	27.1^
Edad mediana de menopausia	38 (30-46)	29 (24-36)	51 [~]
Total de embarazos	30		
Total de nacidos vivos	23		
Total pérdidas gestacionales	7		

NR: no reportado

*CDC cdc.gov/nchs, ^OECD oe.cd/fdb, [~]Mayo clinic



Modelo booleano de la elección de la vía de reparación de las rupturas de doble hebra en el DNA

A boolean network model of the DNA double-strand break repair pathway choice

Leda Torres,¹ Cecilia Ayala-Zambrano,^{1,2} Sara Frías,^{1,3} Benilde García-de Teresa,¹ Eugenio Azpeitia,⁴ Luis Mendoza,⁵ Alfredo Rodríguez^{3,6}

ANTECEDENTES. La reparación de rupturas de doble hebra (DSB) en el DNA es fundamental para mantener la integridad genómica. Las DSB pueden repararse por recombinación homóloga (HR), o vías alternativas propensas a error como la unión de extremos no homólogos (cNHEJ), la unión de extremos por microhomología (MMEJ) o el alineamiento de hebra sencilla (SSA), las cuales subyacen múltiples patologías, entre ellas el cáncer y los síndromes de inestabilidad cromosómica. Los modelos computacionales son una herramienta que permite comprender procesos complejos, como la reparación de DSB

OBJETIVO. Generar un modelo predictivo computacional de tipo Booleano sobre la elección de la vía de reparación de las DSB.

MATERIAL Y MÉTODOS. Realizamos una investigación bibliográfica exhaustiva para identificar los componentes de las vías de reparación de las DSB y sus interacciones, incluimos los mecanismos de HR, cNHEJ, MMEJ y SSA. Reconstruimos la red, escribimos las reglas lógicas del modelo Booleano y simulamos las interacciones entre sus componentes utilizando BoolNet. Simulamos la respuesta a DSB en condiciones silvestres y mutantes de los componentes de la red. Validamos experimentalmente la predicción principal

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Generamos un modelo compuesto por 22 nodos y 159 interacciones (Figura 1). El modelo recapitula la reparación por HR observada en células silvestres en respuesta a DSB; también recupera comportamientos clínicamente relevantes de mutantes en *BRCA1/BRCA2*, de acuerdo con la literatura. El modelo predice que la pérdida del complejo TIP60 y su actividad de acetilación de histonas conduce a la activación de SSA en respuesta a DSB. La validación experimental demostró que TIP60 previene la activación de RAD52, el ejecutor del SSA.

CONCLUSIONES. Nuestro modelo Booleano ayuda a comprender la elección de la vía de reparación de DSB y predice la función de TIP60, como inhibidor de la vía SSA.

PALABRAS CLAVE: Rupturas de doble hebra, modelo Booleano, recombinación homóloga, unión de extremos no homólogos, alineamiento de una sola hebra.

Abstract

BACKGROUND. The repair of DNA Double Strand Breaks (DSB) is fundamental for maintaining the integrity of the genome. DSBs can be repaired by homologous recombination (HR), or alternative error-prone repair pathways, such as non-homologous end-joining (NHEJ), the microhomology-mediated end-joining (MMEJ) and single strand annealing (SSA), which underlie multiple pathologies, including cancer and chromosome instability syndromes. Computational models are tools that allow to understand complex processes, such as DSB repair.

OBJECTIVE. To generate a predictive computational Boolean network model on the DSB repair pathway choice.

¹Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría

²Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México

³Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

⁴Centro de Ciencias Matemáticas, Universidad Nacional Autónoma de México

⁵Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

⁶Laboratorio de Falla Medular y Carcinogénesis, Instituto Nacional de Pediatría

Campo de conocimiento:
Biomédica

Correspondencia:

alfredo.rodriguez@iibiomedicas.unam.mx
ledatorres@gmail.com

MATERIAL AND METHODS. We performed extensive bibliographic research to identify the components of the DSB repair pathways and their interactions, including the mechanisms mediated by HR, cNHEJ, MMEJ and SSA. We reconstructed the network, developed the logical rules of the Boolean model, and simulated the interactions among the components of the network using BoolNet. We simulated the response to DSB in wild type conditions and in mutants of the network components. We experimentally validated the main prediction.

RESULTS AND DISCUSSION. We reconstructed a model with 22 nodes and 159 interactions (Figure 1). The model recapitulates the HR-mediated DSB repair in wild type cells and recovers the clinically relevant behaviors of BRCA1/BRCA2 mutants, according to the literature. The model predicts that loss of the TIP60 complex and its histone acetylation activity leads to activation of SSA in response to DSB. Our experimental validation showed that TIP60 prevents the activation of RAD52, the SSA executor.

CONCLUSIONS. Our Boolean network model is helpful for understanding the DSB repair pathway choice. Our model predicts that TIP60 is an SSA inhibitor.

KEYWORDS: Double strand break, Boolean network model, homologous recombination, non-homologous end-joining, single strand annealing

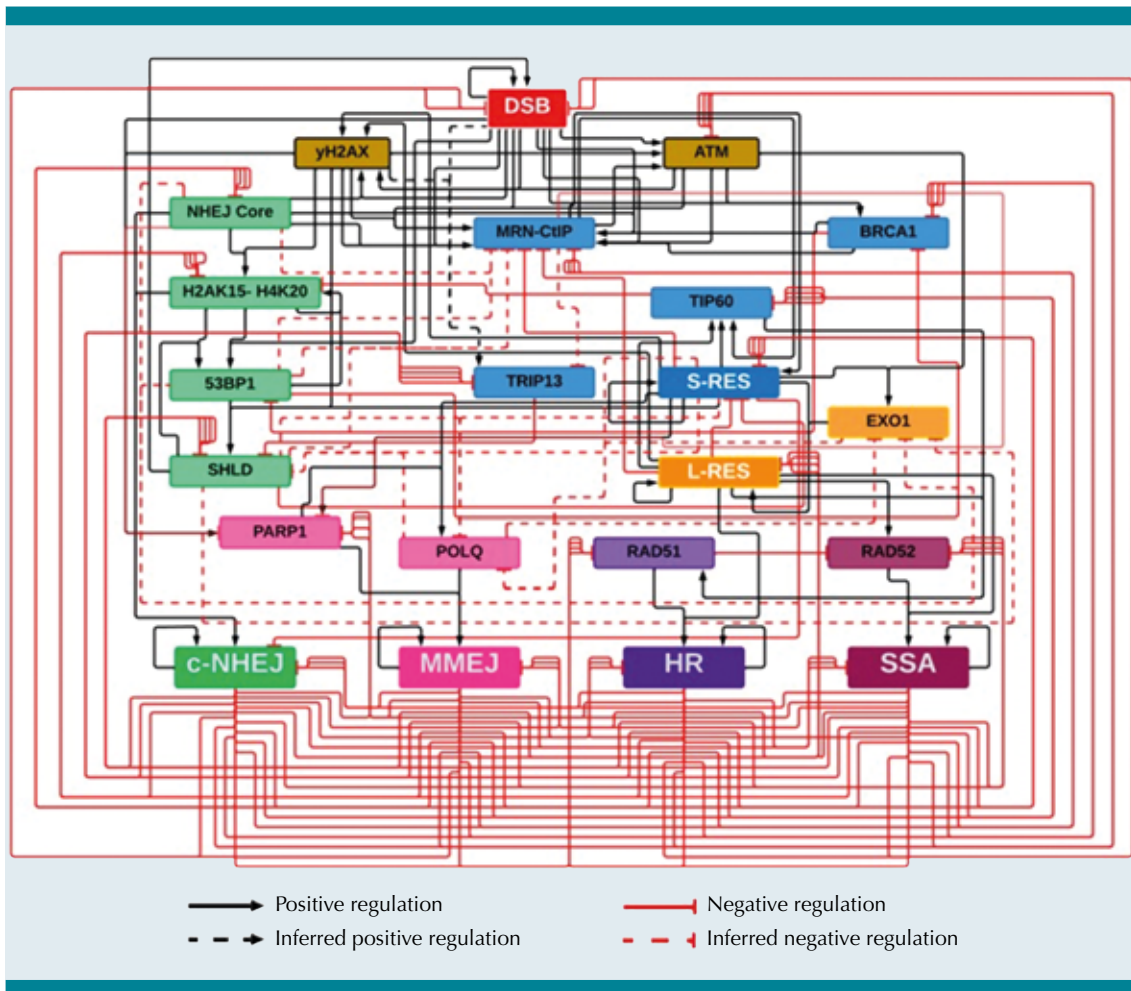


Figura 1. Modelo Booleano de la elección de la vía de reparación de DSB.
Figure 1. Boolean model of the DSB repair pathway choice.

Las subclases IgG3/IgG2, IgG3/IgG1 e IgA son potenciales biomarcadores de transmisión vertical y de daño clínico en recién nacidos con toxoplasmosis congénita

IgG3/IgG2, IgG3/IgG1 and IgA subclasses are potential biomarkers of vertical transmission and clinical damage in newborns with congenital toxoplasmosis

Irma Cañedo-Solares,¹ Dolores Correa,² Hector Luna-Pastén,¹ Luz Belinda Ortiz-Alegría,¹ Fernando Gómez-Chávez,³ Lizbeth Xicoténcatl-García,¹ Luisa Díaz-García,⁴ Carlos E Canfield-Rivera⁵

ANTECEDENTES. *Toxoplasma gondii* puede transmitirse durante el embarazo y causar lesiones al feto. En personas inmunocompetentes la respuesta inmune específica es crucial para el control de la infección. Paradójicamente, algunos anticuerpos de las subclases IgG e IgA que son protectores, en casos de infección congénita se han asociado con transmisión vertical del parásito y con signos clínicos en lactantes infectados congénitamente. Las subclases IgG pueden ser potenciales biomarcadores de diagnóstico-pronóstico en la toxoplasmosis congénita (TC).

OBJETIVO. Asociar el perfil de subclases de IgG e IgA anti-*T. gondii* en suero de binomios madre/hijo con infección congénita y con signos clínicos.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se emplearon sueros de 40 binomios madre/hijo, de los cuales 27 madres fueron transmisoras y 13 no transmitieron la infección. La presencia y niveles de cada subclase de IgG e IgA se determinaron mediante ELISA. Las lesiones de los lactantes se clasificaron de acuerdo con la gravedad y la diseminación de la infección. Los datos se analizaron mediante un modelo de regresión logística.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. La proporción de binomios positivos a IgG2, IgG3, IgG4 e IgA en el grupo con TC fue mayor que en el grupo sin transmisión. Cabe resaltar que la proporción y niveles de IgG3 fueron mayores en madres transmisoras cuyos hijos presentaron enfermedad grave. La IgG1, IgG3 e IgA materna se asociaron con enfermedad más grave y diseminada. La presencia conjunta de IgG3/IgG2 materna muestra mayor asociación con transmisión vertical que las subclases por separado.

CONCLUSIONES. Las subclases IgG3/IgG2 e IgG3/IgG1 anti-*T. gondii* presentes en suero materno son potenciales marcadores de TC y mayor gravedad de la enfermedad en lactantes, respectivamente. La IgA en lactantes predice mayor gravedad de la enfermedad. La identificación de estas inmunoglobulinas en suero materno ayudará a una intervención clínica temprana en población infantil evitando secuelas.

PALABRAS CLAVE: subclases IgG, toxoplasmosis congénita, transmisión vertical

Abstract

INTRODUCTION. *Toxoplasma gondii* can be transmitted during pregnancy and could cause damage to the fetus. In immunocompetent individuals, the specific im-

¹ Laboratorio de Inmunología Experimental, Subdirección de Medicina Experimental, Instituto Nacional de Pediatría

² Dirección de Investigación / Centro de Investigación en Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac, México

³ Laboratorio de Enfermedades Osteoarticulares e Inmunológicas, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, ENMyH-IPN, México

⁴ Departamento de Metodología de la Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, México

⁵ Facultad de Economía y Negocios, Universidad Anáhuac, México

Campo de conocimiento: Clínico

Correspondencia: casoli2001@gmail.com

mune response is crucial for infection control. Paradoxically, some antibodies of the IgG subclasses and IgA that are protective, in cases of congenital infection they have been associated with vertical transmission of the parasite and with clinical signs in congenitally infected infants. IgG subclasses may be potential diagnostic-prognostic biomarkers in congenital toxoplasmosis (CT).

OBJECTIVE. To associate anti-*T. gondii* IgG subclasses and IgA profile in serum from mother/child pairs with congenital infection and with clinical signs.

MATERIAL AND METHODS. Sera from 40 mother/child pairs were used, of which, 27 mothers were transmitters and 13 did not transmit the infection. The presence and levels of each IgG subclasses and IgA were determined by ELISA. Infant lesions were classified according to the severity and dissemination of the infection. Data were analyzed using a logistic regression model.

RESULTS AND DISCUSSION. The proportion of positive pairs for IgG2, IgG3, IgG4 and IgA in the CT group was higher than in the group without transmission. It should be noted that the proportion and levels of IgG3 were higher in transmitting mothers whose children presented severe disease. Maternal IgG1, IgG3 and IgA were associated with more severe and disseminated disease. The combined presence of maternal IgG3/IgG2 shows a greater association with vertical transmission than the subclasses separately.

CONCLUSION. The IgG3/IgG2 and IgG3/IgG1 anti-*T. gondii* present in maternal serum are potential markers of CT and of higher disease severity in infants, respectively. IgA in children predicts greater disease severity. The identification of these immunoglobulins in maternal serum will help to early clinical intervention in the child.

KEYWORDS: IgG subclasses, congenital toxoplasmosis, vertical transmission