



Anemia di Fanconi

Linee Guida

QUINTA EDIZIONE

2020

Grazie Donatori,

Siamo profondamente grati ai generosi donatori del *Fanconi Anemia Research Fund*, che hanno reso possibile questa pubblicazione.

Dichiarazione di non responsabilità:

Le informazioni fornite in questo libro su farmaci, trattamenti o prodotti non devono essere interpretati come istruzione medica o come da approvazione scientifica.

Consultare sempre il proprio medico prima di intraprendere qualsiasi azione basata su queste informazioni.

Fanconi Anemia Clinical Care

Linee Guida quinta edizione 2020

Capo Editore: Isis Sroka, PhD, Direttore scientifico FARF

Editori: Lynn Frohnmayer, MSW, Cofondatore FARF

Sherri Van Ravenhorst, MS, Direttore della Comunicazione FARF

Leanne Wirkkula, PhD (Consulente Tn)

Un ringraziamento speciale a tutti coloro che hanno donato il loro tempo e la loro esperienza per aiutare a scrivere queste linee guida. Un elenco completo dei contributori potrà essere trovato alla fine di questo libro.

Queste linee guida sono pubblicate sul nostro sito web www.fanconi.org e sono disponibili in copia cartacea su richiesta (email: info@fanconi.org).

Il materiale di questo libro può essere ristampato con il permesso del *Fanconi Anemia Research Fund*.

Informazioni sul *Fanconi Anemia Research Fund*

Il *Fanconi Anemia Research Fund* (FARF) è il leader mondiale nel promuovere la ricerca per i migliori trattamenti e le cure per l'anemia di Fanconi (FA). Fondata nel 1989 dai genitori Lynn e David Frohnmayer, la missione delle FARF è trovare trattamenti e cure per l'anemia di Fanconi e fornire servizi di istruzione e sostegno alle famiglie colpite in tutto il mondo. A tal fine, a partire dal 2020, FARF ha sostenuto più di 245 sovvenzioni a 67 istituzioni e 163 ricercatori in tutto il mondo. Grazie ai nostri donatori generosi e dedicati, FARF ha finanziato oltre 25 milioni di dollari in borse di ricerca.

Indice

Prefazione.....	6
Capitolo 1 Il percorso di riparazione del DNA dell'anemia di Fanconi.....	9
Capitolo 2 Diagnosi di anemia di Fanconi: test e consulenza genetica.....	21
Capitolo 3 Assistenza clinica dei problemi ematologici dell'anemia di Fanconi.....	53
Capitolo 4 Tumori solidi non HNSCC in pazienti con anemia di Fanconi.....	79
Capitolo5 Cancro alla testa e al collo in pazienti con anemia di Fanconi.....	89
Capitolo 6 Assistenza sanitaria orale per pazienti con anemia di Fanconi.....	107
Capitolo 7 Assistenza ginecologica per pazienti di sesso femminile con anemia di Fanconi.....	119
Capitolo 8 Problemi dermatologici nei pazienti con anemia di Fanconi.....	139
Capitolo9 Assistenza clinica di problemi gastrointestinali di anemia di Fanconi.....	147
Capitolo 10 Disturbi endocrini in pazienti con anemia di Fanconi.....	165
Capitolo 11 Problemi di udito in pazienti con anemia di Fanconi.....	189
Capitolo 12 Cura clinica delle anomalie della mano e del braccio nell'anemia di Fanconi.....	199
Capitolo13 Breve guida per l'assistenza clinica per pazienti con Anemia di Fanconi.....	225
Appendice A Glossario e lista abbreviazioni.....	239
Ringraziamenti	255

Prefazione

L'anemia di Fanconi (AF) è una malattia rara causata da varianti patogene in almeno 23 geni che causano una riparazione difettosa del DNA in ogni cellula del corpo. L'anemia di Fanconi è una malattia multisistemica e le manifestazioni cliniche sono molto variabili; pertanto, le complessità che sorgono richiedono un approccio completo e interdisciplinare all'assistenza clinica. Nel 1999, il *Fanconi Anemia Research Fund* ha pubblicato la prima edizione di una guida di riferimento per l'assistenza clinica per le persone colpite dalla malattia e le loro famiglie. La guida di riferimento clinico è stata sviluppata da medici esperti di AF con l'intento di fornire informazioni agli operatori sanitari con una conoscenza limitata di questa malattia rara. Dalla pubblicazione della prima edizione nel 1999, tre edizioni successive sono state pubblicate dal *Fanconi Anemia Research Fund* nel 2003, 2008 e 2014.

La quinta edizione, intitolata *Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines*, è una revisione della quarta edizione pubblicata nel 2014. Gli autori partecipanti sono medici o fornitori di cure cliniche con esperienza nel trattamento di pazienti con AF. La quinta edizione fornisce raccomandazioni basate sulla letteratura medica finora pubblicata ed è diretta agli operatori clinici come destinatari primari. Ove possibile, i capitoli sono stati sottoposti a revisione paritaria e si è cercato di fornire una visione equilibrata delle opinioni mediche discordanti.

La quinta edizione inizia con un breve riassunto dei meccanismi molecolari della via di riparazione del DNA dell'AF (Capitolo 1). Negli ultimi decenni, i ricercatori hanno tracciato le complessità del percorso di riparazione del DNA dell'AF con la speranza che lo sblocco dei meccanismi che guidano la riparazione difettosa del DNA nelle cellule FA consentirebbe lo sviluppo di nuovi trattamenti per la malattia. Sebbene la ricerca sul percorso dell'AF abbia ampliato la conoscenza degli eventi coordinati che portano alla fragilità delle cellule dell'AF, è necessario più lavoro per sviluppare una comprensione completa rispetto a come il *targeting* del percorso può essere sfruttato per trattare le manifestazioni cliniche dell'AF.

Oltre a una panoramica del percorso dell'AF, la quinta edizione copre il processo di test diagnostico per l'AF (Capitolo 2). Il test di rottura cromosomica rimane il test diagnostico *gold standard* per l'AF; tuttavia, la diagnostica molecolare, come il sequenziamento dell'intero genoma o dell'esoma, stanno rapidamente diventando componenti importanti della cascata diagnostica. I modelli di ereditarietà dell'AF, i test genetici per i membri della famiglia e le informazioni aggiornate sul rischio di cancro per i portatori di varianti dell'AF sono discussi anche nel Capitolo 2.

Il monitoraggio dell'insorgenza dell'insufficienza del midollo osseo (BMF) nelle persone con AF e le raccomandazioni sul trattamento per quando si verifica sono descritte nel Capitolo 3. Ad oggi, il trapianto di cellule ematopoietiche (HCT) è l'unica opzione di trattamento curativo per BMF per le

persone con FA. La quinta edizione fornisce una panoramica dei recenti progressi in HCT pubblicati in studi di ricerca clinica “*peer-reviewed*”. I progressi nei protocolli HCT e l'assistenza a lungo termine continuano a migliorare i tassi di sopravvivenza delle persone con AF dopo HCT. Nonostante questi progressi, l'alto rischio di sviluppare carcinoma a cellule squamose (SCC) in individui che hanno subito un HCT è una delle principali preoccupazioni. Lo sviluppo della malattia del trapianto contro l'ospite correlata a HCT è legato a un aumento del rischio; tuttavia, non è chiaro se fattori aggiuntivi associati al processo HCT conferiscano anche un aumento del rischio stesso. Si ritiene che l'uso di regimi chemioterapici e radioterapici genotossici possano contribuire ad aumentare il rischio, ma sono necessari ulteriori studi per delineare le specifiche di ciascun fattore. Il *Fanconi Anemia Research Fund* sta attualmente sostenendo la ricerca pre-clinica in corso incentrata sull'utilizzo di anticorpi delle cellule staminali come un modo per ridurre i regimi di condizionamento tossico. I risultati di questi studi possono fornire un nuovo modo per eseguire HCT che riduce il rischio di SCC. Sono in corso anche studi di terapia genica come approccio curativo per BMF in pazienti con FA; tuttavia, è troppo presto per sapere se queste prove avranno successo.

Il rischio di sviluppare carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC) e SCC nelle regioni anogenitali è estremamente alto per le persone con AF. Esiste anche un aumentato rischio di sviluppare tumori solidi non-HNSCC in altre aree del corpo (Capitolo 4). Il rischio di tumori solidi dipende dall'età e si associa al trattamento con HCT, ma il rischio è elevato anche nei pazienti che non sono mai stati sottoposti a HCT. La maggior parte dei tumori non-HNSCC e HNSCC si sviluppa in pazienti con AF ad un'età sostanzialmente più giovane rispetto alla popolazione generale (20-50 anni contro 60-70 anni). I capitoli 5 e 7 contengono raccomandazioni aggiornate per la sorveglianza precoce, la prevenzione e il trattamento di HNSCC e SCC anogenitale nei pazienti con AF, rispettivamente.

Una novità nella quinta edizione è la raccomandazione di eseguire un esame orale completo combinato con la biopsia a pennello di lesioni HNSCC sospette (capitolo 5), per determinare se la presenza di lesioni precancerose o cancerose giustifichi un'ulteriore analisi mediante biopsia incisionale. Gli individui con AF hanno spesso lesioni multiple nelle loro cavità orali e l'uso di biopsie con spazzolino come strumento di sorveglianza precoce riduce il trauma e porta alla diagnosi precoce del cancro quando è possibile una rimozione chirurgica di successo. La rimozione chirurgica dei tumori, sia HNSCC che SCC anogenitale, rimane la migliore opzione per il trattamento curativo per le persone con AF, sebbene la radioterapia si sia dimostrata efficace in alcuni casi. Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere la storia naturale dei tumori FA SCC per sviluppare modalità di trattamento chemiopreventive o non genotossiche. Individuare metodi per prevenire e curare i tumori della FA SCC sarà una priorità assoluta per il *Fanconi Anemia Research Fund* nei prossimi anni.

L'anemia di Fanconi è una malattia multisistemica e le manifestazioni ematologiche e il cancro non sono gli unici problemi per i pazienti con AF. L'assistenza completa per i pazienti affetti da AF richiede un team interdisciplinare che si concentri su tutti i sistemi corporei contemporaneamente. La quinta edizione copre raccomandazioni per un'assistenza sanitaria orale ottimale (Capitolo 6), cure ginecologiche e infertilità (Capitolo 7), problemi dermatologici (Capitolo 8) e problemi gastrointestinali ed endocrini (Capitoli 9 e 10, rispettivamente). Viene anche trattata l'opinione di esperti su come gestire i problemi uditivi (Capitolo 11) e le anomalie scheletriche (Capitolo 12).

Il capitolo finale (Capitolo 13) fornisce una breve panoramica delle raccomandazioni per la cura menzionate in altri capitoli. Il capitolo fornisce anche raccomandazioni per la cura attualmente disponibili per gli adulti affetti da AF. Le persone con AF sopravvivono più a lungo a causa dei progressi nell'HCT e la diagnosi della malattia negli adulti si verifica più spesso. Colmare le lacune che esistono intorno alla transizione dall'assistenza pediatrica a quella per adulti e raccomandazioni specifiche per la miriade di problemi che gli adulti affetti da AF devono affrontare saranno l'obiettivo del *Fanconi Anemia Research Fund* nei prossimi anni.

A partire dal 2021, le *Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines*, e tutte le successive revisioni, saranno disponibili sul sito web del *Fanconi Anemia Research Fund* in formato interattivo. La guida alle risorse virtuali consentirà una rapida incorporazione di aggiornamenti “*peer-reviewed*” per le raccomandazioni sull'assistenza clinica. Il campo della FA cambia rapidamente e fornire un accesso tempestivo a raccomandazioni aggiornate è fondamentale. Le edizioni stampate dei contenuti del sito web saranno rese disponibili ogni cinque anni.

A nome del *Fanconi Anemia Research Fund*, porgiamo un profondo ringraziamento ai numerosi autori che hanno contribuito alla quinta edizione delle *Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines*. Estendiamo anche un sincero apprezzamento alle persone con AF e alle loro famiglie senza le quali questa pubblicazione non sarebbe stata possibile. La nostra speranza è che questa guida alle risorse funga da risorsa preziosa per i medici che curano i pazienti con AF e, in definitiva, che prolunghi la vita e migliori la qualità della vita delle persone colpite dalla malattia.

Isis Sroka, PhD

Direttore Scientifico

Fondo Fanconi per la ricerca sull'anemia

Lynn Frohnmayer, co-fondatore di MSW

Fondo Fanconi per la ricerca sull'anemia

Capitolo I - Il percorso di riparazione del DNA dell'anemia di Fanconi

Introduzione

La scoperta dei geni che causano l'anemia di Fanconi (AF) e il ruolo delle proteine nella regolazione della riparazione del DNA sono state aree di ricerca attive negli ultimi 30 anni. Nell'ultima edizione delle linee guida per la cura clinica pubblicate dal *Fanconi Anemia Research Fund* nel 2014, erano stati scoperti 16 geni FA. I ricercatori hanno ora identificato 23 geni che, quando mutati, causano AF, inclusi FANCA [1], FANCB [2], FANCC [3], FANCD1 / BRCA2 [4], FANCD2 [5], FANCE [6], FANCF [7], FANCG [8], FANCI [9-11], FANCIJ / BRIP1 [12], FANCL [13], FANCM [14-17], FANCN / PALB2 [18], FANCO / RAD51C [19, 20], FANCP / SLX4 [21, 22], FANCQ / ERCC4 [23], FANCR / RAD51 [24, 25], FANCS / BRCA1 [26], FANCT / UBE2T [27-29], FANCU / XRCC2 [30], FANCV / REV7 [31], FANCW / RFWD3 [32] e FANCY / FAP100 [33].

L'anemia di Fanconi è una malattia multisistemica causata dall'incapacità delle cellule di riparare il DNA danneggiato. Le cellule dei pazienti con AF non sono in grado di riparare i legami incrociati del *DNA interstrand* (ICL), ossia, lesioni che legano in maniera covalente due filamenti di DNA e inibiscono i processi cellulari essenziali di replicazione e trascrizione del DNA. Questo capitolo fornisce una breve sintesi dei nuovi progressi della ricerca sui meccanismi molecolari del percorso di riparazione del DNA dell'AF. Viene anche discussa la relazione tra il percorso di riparazione del DNA dell'FA e le tossine come le aldeidi e il fallimento delle cellule staminali. Questo capitolo non deve essere considerato una panoramica completa di tutte le ricerche sul percorso che sono state pubblicate fino ad oggi. I lettori, per ulteriori dettagli, sono invitati ad approfondire mediante i riferimenti e a rivedere gli articoli citati nel capitolo.

Il percorso di riparazione del DNA dell'anemia di Fanconi

Le proteine dell'anemia di Fanconi (AF) partecipano a una serie coordinata di eventi che portano alla riparazione dei legami incrociati *interstrand* (ICL) quando la via di riparazione del DNA FA viene attivata durante la replicazione del DNA (Figura 1, rivista in [34-36]). L'evento chiave nel percorso di riparazione del DNA FA è la monoubiquitinazione delle proteine FANCI e FANCD2 (comunemente denominate complesso I-D2 o D2-I) [5, 9-11, 37, 38]. La monoubiquitinazione del complesso I-D2 dipende da FANCL, una ubiquitina-proteina ligasi E3 che lavora insieme a FANCT / UBE2T, un enzima coniugante ubiquitina E2 [27-29, 39]. FANCL è un componente di un complesso multi-subunità chiamato complesso AF centrale. Il complesso centrale contiene FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL e le proteine associate alla AF (FAAP) FAAP20 e FAAP100 [40-42]. La carenza di una qualsiasi delle subunità del complesso centrale porta a AF [1-3, 6-8, 13]. FANCM insieme a FAAP24 si associa al complesso del nucleo FA, ma la sua assenza riduce solo parzialmente l'ubiquitinazione di FANCI e FANCD2 [43, 44] e i pazienti con mutazioni bialleliche in FANCM hanno una presentazione distinta dalla maggior parte dei pazienti con AF (vedi Capitolo 2) [16, 17, 45, 46]. Si ritiene che FANCM partecipi all'attivazione del percorso AF localizzando il complesso centrale alla cromatina e anche attraverso il suo ruolo nell'attivazione dell'atassia telangiectasia e Rad3-related (ATR), una chinasi sensibile al danno del DNA che fosforila più proteine AF [47]. È stato anche dimostrato che la FANCM è necessaria per un evento precoce durante la riparazione dell'ICL, per promuovere il salto o "*traversata*" della lesione dell'ICL da parte del meccanismo di replicazione [48, 49]. Il complesso del nucleo FA è necessario per l'attivazione della sua subunità catalitica, FANCL, e anche per posizionare i suoi due substrati, FANCI e FANCD2, in un corretto orientamento per la monoubiquitinazione [50, 51]. Il complesso I-D2 monoubiquitinato si localizza stabilmente alle lesioni circondando il DNA [52, 53]. Si ritiene che FANCI e FANCD2 monoubiquitinati facilitino gli eventi di riparazione a valle del taglio del DNA e la riparazione del DNA tagliato [54, 55]. FANCG / XPF è la nucleasi essenziale che esegue le incisioni intorno alla lesione, una fase chiamata "*sganciamento*" [23, 56]. L'attività di sganciamento di XPF in questa fase dipende da FANCP / SLX4, un'impalcatura proteica per tre nucleasi [21, 22, 56-60]. Una volta che la lesione è sganciata, una polimerasi di translesione specializzata, Polζ, che include FANCV / REV7 [31, 54], sintetizza il DNA attraverso la lesione sganciata creando un substrato per proteine di ricombinazione omologa (HR). FANCD1 / BRCA2, FANCF / BRIP1, FANCN / PALB2, FANCO / RAD51C, FANCR / RAD51, FANCS / BRCA1, FANCU / XRCC2 e FANCW / RFW3 sono proteine che partecipano o regolano la FC durante la riparazione dell'ICL [4, 12, 18, 19, 24, 26, 30, 32, 61- 64]. Alcune delle proteine HR, FANCR / RAD51 e FANCD1 / BRCA2, lavorano anche nelle fasi precedenti della riparazione per proteggere il DNA presso l'ICL dalla degradazione inappropriata

da parte del complesso DNA2 nucleasi-Werner sindrome ATP-dipendente elicasi (WRN) [24, 64]. È anche importante notare che le proteine di ricombinazione omologa sopra indicate partecipano alla riparazione delle rotture a doppio filamento del DNA durante la replicazione del DNA e sono i principali soppressori del tumore nella cellula (rivisto in [65]). Una volta completata la riparazione dell'ICL, il percorso viene disattivato da un enzima deubiquitinante, la peptidasi 1 specifica dell'ubiquitina (USP1) [66]. Oltre a partecipare alla riparazione dell'ICL, le proteine AF sono attive anche in altri siti del genoma durante la replicazione del DNA, dove rispondono allo stress di replicazione, definito come qualsiasi evento che blocca il meccanismo di replicazione. Le proteine AF proteggono i filamenti di DNA appena replicati (nascenti) quando la replicazione è in stallo [67, 68] (rivisto in [69]). Funzionano in siti di DNA non replicato, noti come siti fragili comuni [70-72], e hanno dimostrato di svolgere un ruolo nella clearance degli ibridi DNA: RNA, che si formano durante la trascrizione e sono potenziati da meccanismi di replicazione e trascrizione [73, 74].

Figure 1

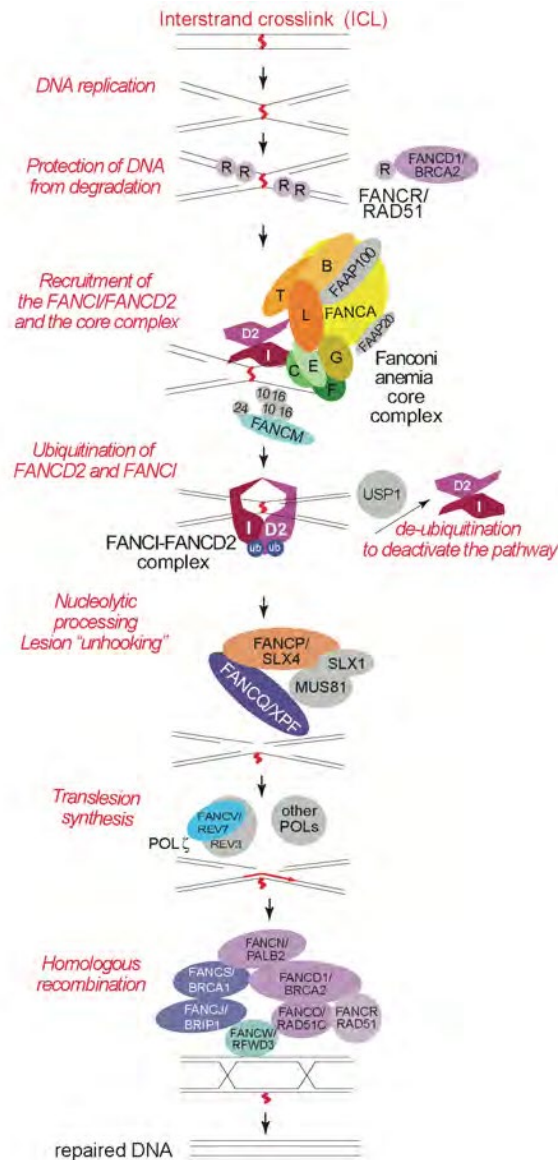


Figura 1. Il ruolo delle proteine dell'anemia di Fanconi nella riparazione dei legami incrociati tra i filamenti del DNA (ICL).

Questo modello semplificato evidenzia l'attività delle proteine dell'anemia di Fanconi. Si basa sul lavoro di molti laboratori a cui si fa riferimento nel testo. Per una revisione più approfondita del percorso molecolare e delle proteine aggiuntive che partecipano alla riparazione dell'ICL, vedere le revisioni recenti [34-36]. Per l'ultimo studio sulle prime fasi della regolazione del percorso durante la replicazione da parte della proteina TRAIP, vedere il riferimento [75] e per gli studi sulla traslazione dell'ICL vedere i riferimenti [48, 49, 76, 77]. Vedere il testo per i dettagli.

Il percorso di riparazione del DNA dell'anemia di Fanconi e Metaboliti tossici

La fisiopatologia sottostante dell'anemia di Fanconi (AF) è meglio compresa per il sistema ematopoietico, sebbene siano necessarie ulteriori ricerche in quest'area. Le cellule staminali ematopoietiche (HSC) con un percorso AF difettoso hanno livelli maggiori di danno al DNA e il loro logoramento è il risultato dell'attivazione di p53, che avvia l'apoptosi [78]. È stato anche dimostrato che guidare le HSC quiescenti ad entrare nel ciclo cellulare mediante sanguinamento cronico o induzione della risposta all'interferone di tipo I può innescare l'insufficienza del midollo osseo (BMF) nei topi con deficit di AF [79]. Questi risultati sono coerenti con il percorso di riparazione del DNA AF che risponde ai problemi riscontrati durante la replicazione del DNA. Questi problemi possono verificarsi nei siti di stress di replicazione come definiti sopra o possono verificarsi nei siti delle ICL del DNA causati da metaboliti che si accumulano quando le cellule staminali si dividono o differenziano.

I metaboliti endogeni, in particolare le aldeidi reattive, comprese l'acetaldeide e la formaldeide, sono stati fortemente implicati nella patogenesi del fallimento delle HSC e della tumorigenesi nella AF [80-83]. I topi carenti di ALDH2, l'enzima che detossifica l'acetaldeide, sviluppano insufficienza del midollo osseo e leucemia [80, 81], che sono esiti comuni osservati nei pazienti con AF (vedi Capitolo 3). La mancanza dell'enzima ADH5, che detossifica la formaldeide, porta allo sviluppo dell'insufficienza del midollo osseo ancora più velocemente in un modello murino di deficit di AF [82]. Gli studi sui topi che identificano l'interazione genetica tra l'acetaldeide e il percorso di riparazione del DNA dell'AF sono stati confermati in pazienti con AF. Una variante negativa dominante in ALDH2 (ALDH2 * 2, rs671 G > A) è comune nei popoli dell'Asia orientale, inclusi cinesi, giapponesi e coreani [84]. I portatori di questa variante hanno un'attività enzimatica notevolmente ridotta e le varianti bialleliche risultano in un'attività quasi assente [85, 86]. Hira et al. hanno studiato una coorte di pazienti giapponesi con AF e hanno mostrato che i pazienti portatori della variante ALDH2 * 2 mostravano un aumento del numero di anomalie congenite, insorgenza precoce di insufficienza midollare, sindrome mielodisplastica e leucemia [83]. La presenza delle varianti bialleliche ALDH2 * 2 ha esacerbato i fenotipi associati alla AF in modo ancora più drammatico, portando a una grave presentazione della malattia.

Alla luce degli studi di cui sopra, è utile pensare a un sistema a due livelli per illustrare come le cellule di mammifero si proteggono dai metaboliti tossici endogeni (Figura 2, rivista in [87]). Poiché i metaboliti tossici sono prodotti dal normale metabolismo cellulare o in seguito all'ingestione (ad esempio alcool), gli enzimi inclusi l'aldeide e l'alcol deidrogenasi disintossicano i metaboliti tossici in molecole non tossiche. Anche con un primo livello di protezione completamente funzionante, alcuni metaboliti tossici sfuggono alla disintossicazione e causano lesioni al DNA. Il percorso di

riparazione del DNA AF, il secondo livello di protezione, è quindi necessario per rimuovere le lesioni del DNA risultanti per prevenire la morte cellulare o la mutagenesi. Nello scenario in cui si verificano più lesioni dovute al deficit del primo livello di protezione enzimatica (detossificazione), le cellule dipendono ancora di più da un efficiente percorso di riparazione del DNA a causa di un maggiore carico di lesioni dannose del DNA. Pertanto, la carenza di entrambi i livelli di protezione porta a malattie gravi. Questo paradigma può essere utilizzato al di fuori delle cellule staminali ematopoietiche e per le cellule epiteliali da cui si sviluppano i carcinomi a cellule squamose (SCC). Questa sarebbe un'associazione importante considerando che i pazienti con AF hanno un aumentato rischio di sviluppare SCC (vedere i capitoli da 4 a 7). Tuttavia, il metabolita tossico implicato nella generazione di lesioni al DNA dipenderà probabilmente dal tipo di tessuto. La comprensione delle fonti del danno endogeno al DNA nelle cellule AF contribuirà sicuramente alla comprensione della patogenesi della malattia e potrebbe portare allo sviluppo di nuove terapie.

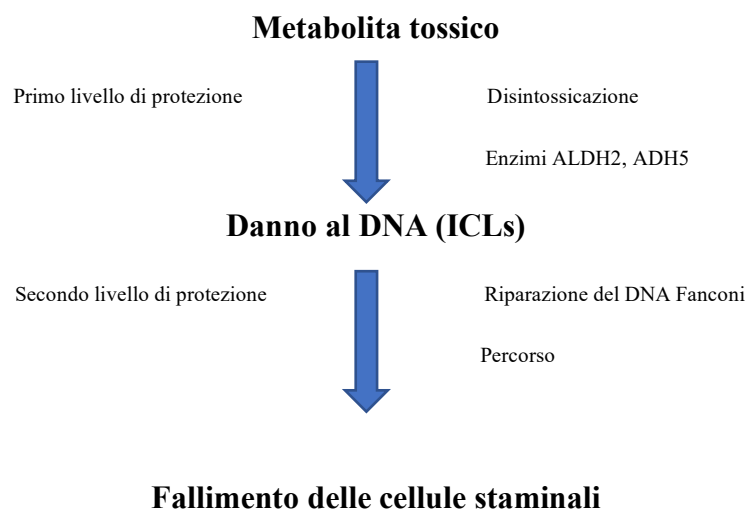


Figura 2. Sistema a due livelli per la protezione delle cellule staminali ematopoietiche [87].

Il primo livello, che include ALDH2 e ADH5, detossifica i metaboliti (rispettivamente acetaldeide e formaldeide) che possono danneggiare il DNA. Il percorso di riparazione del DNA dell'anemia di Fanconi ripara le lesioni prodotte dai metaboliti che sfuggono alla detossificazione.

Sommario

L'anemia di Fanconi (AF) è causata da una riparazione difettosa del DNA dei legami incrociati interfilamentari (ICL) in ogni cellula dei pazienti con la malattia. I ricercatori hanno scoperto fino ad oggi 23 geni che causano l'AF e hanno stabilito molti meccanismi molecolari chiave che regolano il percorso di riparazione del DNA dell'AF. L'assenza di riparazione funzionale delle ICL può colpire in particolare le cellule staminali, il che si traduce in molte delle manifestazioni fenotipiche associate alla malattia. L'insufficienza del midollo osseo derivante da cellule staminali ematopoietiche esposte a metaboliti tossici endogeni o esogeni nel contesto di una riparazione difettosa del DNA dell'AF è stata ben caratterizzata. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per sviluppare una comprensione completa di come un percorso di riparazione del DNA AF difettoso, causa AF e carcinoma a cellule squamose e come i meccanismi che regolano il percorso possono essere sfruttati per nuovi trattamenti per i pazienti con AF.

Il Fanconi Anemia Research Fund riconosce i seguenti contributi degli autori alla 5a edizione:
Agata Smogorzewska, MD, PhD

Riferimenti:

1. Lo Ten Foe, J.R., et al., *Expression cloning of a cDNA for the major Fanconi anaemia gene, FAA*. Nat Genet, 1996. 14(3): p. 320-3.
2. Meetei, A.R., et al., X-linked inheritance of Fanconi anemia complementation group B. Nat Genet, 2004. 36(11): p. 1219-24.
3. Strathdee, C.A., et al., Cloning of cDNAs for Fanconi's anaemia by functional complementation. Nature, 1992. 356(6372): p. 763-7.
4. Howlett, N.G., et al., *Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia*. Science, 2002. 297(5581): p. 606-9.
5. Timmers, C., et al., Positional cloning of a novel Fanconi anemia gene, FANCD2. Mol Cell, 2001. 7(2): p. 241-8.
6. de Winter, J.P., et al., Isolation of a cDNA representing the Fanconi anemia complementation group E gene. Am J Hum Genet, 2000. 67(5): p. 1306-8.
7. de Winter, J.P., et al., The Fanconi anaemia gene FANCF encodes a novel protein with homology to ROM. Nat Genet, 2000. 24(1): p. 15-6.
8. de Winter, J.P., et al., The Fanconi anaemia group G gene FANCG is identical with XRCC9. Nat Genet, 1998. 20(3): p. 281-3.

9. Smogorzewska, A., et al., Identification of the FANCI protein, a monoubiquitinated FANCD2 paralog required for DNA repair. *Cell*, 2007. 129(2): p. 289-301.
10. Sims, A.E., et al., FANCI is a second monoubiquitinated member of the Fanconi anemia pathway. *Nat Struct Mol Biol*, 2007. 14(6): p. 564-7.
11. Dorsman, J.C., et al., Identification of the Fanconi anemia complementation group I gene, FANCI. *Cell Oncol*, 2007. 29(3): p. 211-8.
12. Levitus, M., et al., The DNA helicase BRIP1 is defective in Fanconi anemia complementation group J. *Nat Genet*, 2005. 37(9): p. 934-5.
13. Meetei, A.R., et al., *A novel ubiquitin ligase is deficient in Fanconi anemia*. *Nat Genet*, 2003. 35(2): p. 165-70.
14. Meetei, A.R., et al., A human ortholog of archaeal DNA repair protein Hef is defective in Fanconi anemia complementation group M. *Nat Genet*, 2005. 37(9): p. 958-63.
15. Singh, T.R., et al., Impaired FANCD2 monoubiquitination and hypersensitivity to camptothecin uniquely characterize Fanconi anemia complementation group M. *Blood*, 2009. 114(1): p. 174- 80.
16. Bogliolo, M., et al., Biallelic truncating FANCM mutations cause early-onset cancer but not Fanconi anemia. *Genet Med*, 2018. 20(4): p. 458-463.
17. Catucci, I., et al., Individuals with FANCM biallelic mutations do not develop Fanconi anemia, but show risk for breast cancer, chemotherapy toxicity and may display chromosome fragility. *Genet Med*, 2018. 20(4): p. 452-457.
18. Reid, S., et al., Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet*, 2007. 39(2): p. 162-4.
19. Vaz, F., et al., Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder. *Nat Genet*, 2010. 42(5): p. 406-9.
20. Jacquinet, A., et al., Expanding the FANCO/RAD51C associated phenotype: Cleft lip and palate and lobar holoprosencephaly, two rare findings in Fanconi anemia. *Eur J Med Genet*, 2018. 61(5): p. 257-261.
21. Kim, Y., et al., *Mutations of the SLX4 gene in Fanconi anemia*. *Nat Genet*, 2011. 43(2): p. 142-6.
22. Stoepker, C., et al., SLX4, a coordinator of structure-specific endonucleases, is mutated in a new Fanconi anemia subtype. *Nat Genet*, 2011. 43(2): p. 138-41.
23. Bogliolo, M., et al., Mutations in ERCC4, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia. *Am J Hum Genet*, 2013. 92(5): p. 800-6.

24. Wang, A.T., et al., A Dominant mutation in human RAD51 reveals its function in DNA interstrand crosslink repair independent of homologous recombination. *Mol Cell*, 2015. 59(3): p. 478-90.
25. Ameziane, N., et al., A novel Fanconi anaemia subtype associated with a dominant-negative mutation in RAD51. *Nat Commun*, 2015. 6: p. 8829.
26. Sawyer, S.L., et al., *Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype*. *Cancer Discov*, 2015. 5(2): p. 135-42.
27. Rickman, K.A., et al., Deficiency of UBE2T, the E2 ubiquitin ligase necessary for FANCD2 and FANCI ubiquitination, causes FA-T subtype of Fanconi anemia. *Cell Rep*, 2015. 12(1): p. 35-41.
28. Hira, A., et al., Mutations in the gene encoding the E2 conjugating enzyme UBE2T cause Fanconi anemia. *Am J Hum Genet*, 2015. 96(6): p. 1001-7.
29. Virts, E.L., et al., AluY-mediated germline deletion, duplication and somatic stem cell reversion in UBE2T defines a new subtype of Fanconi anemia. *Hum Mol Genet*, 2015. 24(18): p. 5093-108.
30. Park, J.Y., et al., Complementation of hypersensitivity to DNA interstrand crosslinking agents demonstrates that XRCC2 is a Fanconi anaemia gene. *J Med Genet*, 2016. 53(10): p. 672-80.
31. Bluteau, D., et al., *Biallelic inactivation of REV7 is associated with Fanconi anemia*. *J Clin Invest*, 2016. 126(9): p. 3580-4.
32. Knies, K., et al., Biallelic mutations in the ubiquitin ligase RFW3 cause Fanconi anemia. *J Clin Invest*, 2017. 127(8): p. 3013-27.
33. Keuhl, B., et al., Biallelic Mutations in FAAP100 Predispose to Fanconi Anemia, in *Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium*. 2018.
34. Kottmann, M.C. and A. Smogorzewska, *Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks*. *Nature*, 2013. 493(7432): p. 356-63.
35. Zhang, J. and J.C. Walter, Mechanism and regulation of incisions during DNA interstrand cross-link repair. *DNA Repair (Amst)*, 2014. 19: p. 135-42.
36. Niraj, J., A. Farkkila, and A.D. D'Andrea, *The Fanconi Anemia Pathway in Cancer*. *Annu Rev Cancer Biol*, 2019. 3: p. 457-478.
37. Garcia-Higuera, I., et al., Interaction of the Fanconi anemia proteins and BRCA1 in a common pathway. *Mol Cell*, 2001. 7(2): p. 249-62.
38. Taniguchi, T., et al., S-phase-specific interaction of the Fanconi anemia protein, FANCD2, with BRCA1 and RAD51. *Blood*, 2002. 100(7): p. 2414-20.
39. Machida, Y.J., et al., UBE2T is the E2 in the Fanconi anemia pathway and undergoes negative autoregulation. *Mol Cell*, 2006. 23(4): p. 589-96.

40. Ling, C., et al., FAAP100 is essential for activation of the Fanconi anemia-associated DNA damage response pathway. *EMBO J*, 2007. 26(8): p. 2104-14.
41. Ali, A.M., et al., FAAP20: a novel ubiquitin-binding FA nuclear core-complex protein required for functional integrity of the FA-BRCA DNA repair pathway. *Blood*, 2012. 119(14): p. 3285-94.
42. Kim, H., et al., *Regulation of Rev1 by the Fanconi anemia core complex*. *Nat Struct Mol Biol*, 2012. 19(2): p. 164-70.
43. Bakker, S.T., et al., Fancm-deficient mice reveal unique features of Fanconi anemia complementation group M. *Hum Mol Genet*, 2009. 18(18): p. 3484-95.
44. Ciccia, A., et al., Identification of FAAP24, a Fanconi anemia core complex protein that interacts with FANCM. *Mol Cell*, 2007. 25(3): p. 331-43.
45. Kasak, L., et al., Bi-allelic Recessive Loss-of-Function Variants in FANCM Cause Non-obstructive Azoospermia. *Am J Hum Genet*, 2018. 103(2): p. 200-212.
46. Yin, H., et al., A homozygous FANCM frameshift pathogenic variant causes male infertility. *Genet Med*, 2019. 21(1): p. 62-70.
47. Collis, S.J., et al., FANCM and FAAP24 function in ATR-mediated checkpoint signaling independently of the Fanconi anemia core complex. *Mol Cell*, 2008. 32(3): p. 313-24.
48. Huang, J., et al., The DNA translocase FANCM/MHF promotes replication traverse of DNA interstrand crosslinks. *Mol Cell*, 2013. 52(3): p. 434-46.
49. Rohleder, F., et al., FANCM interacts with PCNA to promote replication traverse of DNA interstrand crosslinks. *Nucleic Acids Res*, 2016. 44(7): p. 3219-32.
50. Shakeel, S., et al., *Structure of the Fanconi anaemia monoubiquitin ligase complex*. *Nature*, 2019. 575(7781): p. 234-237.
51. Wang, S., et al., Structure of the Fanconi Anemia Core-UBE2T complex poised to ubiquitinate bound FANCI-FANCD2,. *bioRxiv*, 2019. 854158.
52. Alcon, P., et al., FANCD2-FANCI is clamp stabilized on DNA by monoubiquitination during DNA repair. *bioRxiv*, 2019. 854133.
53. Wang, R., et al., DNA clamp function of the mono-ubiquitinated Fanconi Anemia FANCI-FANCD2 complex. *bioRxiv*, 2019: p. 854133.
54. Räschele, M., et al., Mechanism of replication-coupled DNA interstrand crosslink repair. *Cell*, 2008. 134(6): p. 969-80.
55. Knipscheer, P., et al., The Fanconi anemia pathway promotes replication-dependent DNA interstrand cross-link repair. *Science*, 2009. 326(5960): p. 1698-701.
56. Klein Douwel, D., et al., XPF-ERCC1 acts in Unhooking DNA interstrand crosslinks in cooperation with FANCD2 and FANCP/SLX4. *Mol Cell*, 2014. 54(3): p. 460-71.

57. Svendsen, J.M., et al., Mammalian BTBD12/SLX4 assembles a Holliday junction resolvase and is required for DNA repair. *Cell*, 2009. 138(1): p. 63-77.
58. Fekairi, S., et al., Human SLX4 is a Holliday junction resolvase subunit that binds multiple DNA repair/recombination endonucleases. *Cell*, 2009. 138(1): p. 78-89.
59. Munoz, I.M., et al., Coordination of structure-specific nucleases by human SLX4/BTBD12 is required for DNA repair. *Mol Cell*, 2009. 35(1): p. 116-27.
60. Kim, Y., et al., Regulation of multiple DNA repair pathways by the Fanconi anemia protein SLX4. *Blood*, 2013. 121(1): p. 54-63.
61. Long, D.T., et al., Mechanism of RAD51-dependent DNA interstrand cross-link repair. *Science*, 2011. 333(6038): p. 84-7.
62. Elia, A.E., et al., RFWD3-Dependent Ubiquitination of RPA Regulates Repair at Stalled Replication Forks. *Mol Cell*, 2015. 60(2): p. 280-93.
63. Inano, S., et al., RFWD3-Mediated Ubiquitination Promotes Timely Removal of Both RPA and RAD51 from DNA Damage Sites to Facilitate Homologous Recombination. *Mol Cell*, 2017. 66(5): p. 622-634.e8.
64. Rickman, K.A., et al., Distinct roles of BRCA2 in replication fork protection in response to hydroxyurea and DNA interstrand crosslinks. *bioRxiv*, 2019. 811968.
65. Chen, C.C., et al., Homology-Directed Repair and the Role of BRCA1, BRCA2, and Related Proteins in Genome Integrity and Cancer. *Annu Rev Cancer Biol*, 2018. 2: p. 313-336.
66. Nijman, S.M., et al., The deubiquitinating enzyme USP1 regulates the Fanconi anemia pathway. *Mol Cell*, 2005. 17(3): p. 331-9.
67. Schlacher, K., et al., Double-strand break repair-independent role for BRCA2 in blocking stalled replication fork degradation by MRE11. *Cell*, 2011. 145(4): p. 529-42.
68. Schlacher, K., H. Wu, and M. Jasin, A distinct replication fork protection pathway connects Fanconi anemia tumor suppressors to RAD51-BRCA1/2. *Cancer Cell*, 2012. 22(1): p. 106-16.
69. Rickman, K. and A. Smogorzewska, Advances in understanding DNA processing and protection at stalled replication forks. *J Cell Biol*, 2019. 218(4): p. 1096-1107.
70. Chan, K.L., et al., Replication stress induces sister-chromatid bridging at fragile site loci in mitosis. *Nat Cell Biol*, 2009. 11(6): p. 753-60.
71. Howlett, N.G., et al., The Fanconi anemia pathway is required for the DNA replication stress response and for the regulation of common fragile site stability. *Hum Mol Genet*, 2005. 14(5): p. 693-701.
72. Naim, V. and F. Rosselli, The FANC pathway and BLM collaborate during mitosis to prevent micro-nucleation and chromosome abnormalities. *Nat Cell Biol*, 2009. 11(6): p. 761-8.

73. Garcia-Rubio, M.L., et al., *The Fanconi Anemia Pathway Protects Genome Integrity from R-loops*. PLoS Genet, 2015. 11(11): p. e1005674.
74. Schwab, R.A., et al., The Fanconi Anemia Pathway Maintains Genome Stability by Coordinating Replication and Transcription. Mol Cell, 2015. 60(3): p. 351-61.
75. Wu, R.A., et al., TRAIP is a master regulator of DNA interstrand crosslink repair. Nature, 2019. 567(7747): p. 267-272.
76. Huang, J., et al., Remodeling of Interstrand Crosslink Proximal Replisomes Is Dependent on ATR, FANCM, and FANCD2. Cell Rep, 2019. 27(6): p. 1794-1808 e5.
77. Ling, C., et al., Bloom syndrome complex promotes FANCM recruitment to stalled replication forks and facilitates both repair and traverse of DNA interstrand crosslinks. Cell Discov, 2016. 2: p. 16047.
78. Ceccaldi, R., et al., Bone marrow failure in Fanconi anemia is triggered by an exacerbated p53/p21 DNA damage response that impairs hematopoietic stem and progenitor cells. Cell Stem Cell, 2012. 11(1): p. 36-49.
79. Walter, D., et al., Exit from dormancy provokes DNA-damage-induced attrition in haematopoietic stem cells. Nature, 2015. 520(7548): p. 549-52.
80. Langevin, F., et al., Fancd2 counteracts the toxic effects of naturally produced aldehydes in mice. Nature, 2011. 475(7354): p. 53-8.
81. Garaycoechea, J.I., et al., Genotoxic consequences of endogenous aldehydes on mouse haematopoietic stem cell function. Nature, 2012. 489(7417): p. 571-5.
82. Pontel, L.B., et al., Endogenous Formaldehyde Is a Hematopoietic Stem Cell Genotoxin and Metabolic Carcinogen. Mol Cell, 2015. 60(1): p. 177-88.
83. Hira, A., et al., Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients. Blood, 2013. 122(18): p. 3206-9.
84. Yoshida, A., I.Y. Huang, and M. Ikawa, Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Orientals. Proc Natl Acad Sci U S A, 1984. 81(1): p. 258-61.
85. Crabb, D.W., et al., Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive ALDH2(2) allele is dominant. J Clin Invest, 1989. 83(1): p. 314-6.
86. Lai, C.L., et al., Dominance of the inactive Asian variant over activity and protein contents of mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 in human liver. Alcohol Clin Exp Res, 2014. 38(1): p. 44-50.
87. Garaycoechea, J.I. and K.J. Patel, *Why does the bone marrow fail in Fanconi anemia?* Blood, 2014. 123(1): p. 26-34.

Capitolo 2 - Diagnosi di anemia di Fanconi: test e consulenza genetica

Introduzione

L'anemia di Fanconi (AF) è una malattia genetica molto rara che deriva da difetti di riparazione del DNA derivanti da varianti patogene in almeno 23 geni (FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1 / BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCIJ / BRIP1 note per svolgere un ruolo nel percorso FA (vedi Capitolo 1). Tutte le varianti patogene di questi geni sono autosomiche recessive, tranne FANCB, che è legata all'X, e FANCR / RAD51, che è autosomica dominante. La frequenza portante di FA è 1: 181 nella popolazione generale in Nord America e 1:93 in Israele [1]. Popolazioni specifiche hanno un effetto fondatore con frequenze portanti maggiori (1 su 100 o meno), ad esempio ebrei ashkenaziti (FANCC e FANCD1 / BRCA2) [2, 3], afrikaner (FANCA) [4], africani subsahariani (FANCG) [5], zingari spagnoli (FANCA) [6] e asiatici del sud dall'India e dal Pakistan (FANCL) [7]. L'ampio spettro di presentazione della malattia negli individui con AF è strettamente legato alla relazione tra le caratteristiche cliniche della malattia e la causa genetica sottostante. La diagnosi precoce e la caratterizzazione delle varianti patogene specifiche del paziente (storicamente chiamate mutazioni) è della massima importanza in quanto queste informazioni possono influenzare la gestione clinica di un paziente, soprattutto per i casi gravi. Questo capitolo discute l'importanza della diagnosi precoce e il ruolo della consulenza genetica e dei test citogenetici e molecolari specifici utilizzati per diagnosticare l'AF. Sono incluse anche considerazioni sull'interpretazione del test per una diagnosi accurata che può aiutare la gestione clinica e facilitare test appropriati per i membri della famiglia.

Manifestazioni cliniche e valutazione per la diagnosi

La maggior parte dei pazienti con anemia di Fanconi ha manifestazioni alla nascita o durante l'infanzia. L'età media alla diagnosi è di 7 anni [8, 9], sebbene sia tipicamente più giovane se il fenotipo clinico è più grave [10]. Quelli senza differenze congenite evidenti non possono essere diagnosticati fino all'età adulta a meno che non sviluppino un'insufficienza del midollo osseo (BMF) (vedi Capitolo 3) o un tumore solido (vedi Capitoli 4 e 5).

Fenotipo fisico

Il fenotipo fisico associato all'AF è estremamente eterogeneo e multisistemico, ma può offrire indizi per il test e la diagnosi precoce [9]. Le classiche anomalie congenite osservate nei pazienti con AF includono quelle descritte nell'associazione VACTERL-H (fistola vertebrale, anale, cardiaca, tracheo-esofagea, atresia esofagea, renale, arto superiore e idrocefalo) [11]. In una recente revisione completa della letteratura sui casi di AF, la percentuale di pazienti con AF che soddisfacevano i criteri per l'associazione VACTERL-H (presenza di almeno 3 delle 8 caratteristiche comuni) era del 12% [12], che era simile a studi precedenti (5 % al 30%) [13, 14]. Altre anomalie comuni alla AF sono state recentemente raggruppate con l'acronimo PHENOS (pigmentazione cutanea, testa piccola, occhi piccoli, sistema nervoso, otologia e bassa statura) [13]. Nella revisione della letteratura precedentemente menzionata, il 9% dei pazienti con AF aveva 34/6 caratteristiche di PHENOS [12]. Le anomalie più frequenti descritte sono: bassa statura, alterazioni della pigmentazione cutanea, malformazioni degli arti superiori, anomalie dei genitali maschili, manifestazioni microcefalia, oftalmiche e renali [9]; tutti, ad eccezione delle anomalie genitali maschili, sono inclusi in VACTERL-H o PHENOS. Sebbene la maggior parte dei pazienti presenterà almeno un'anomalia, tra il 25-40% non ne avrà nessuna, quindi l'assenza di caratteristiche anormali non esclude la diagnosi [13, 14]. Le informazioni elencate nella Tabella 1 possono essere utilizzate come guida per valutare un paziente il cui aspetto suggerisce una diagnosi di AF. Qualsiasi combinazione delle anomalie elencate nella Tabella 1 dovrebbe aumentare il livello di sospetto per l'AF.

Tabella 1. Manifestazioni che sono indicatori per lo screening dell'anemia di Fanconi.

Organo, sistema o funzione	Anomalia
Altezza	Bassa statura
Capo	Microcefalia
Sistema nervoso centrale	Piccola interruzione dell'ipofisi e del peduncolo; agenesia del corpo calloso; ipoplasia cerebellare; idrocefalo; ventricoli dilatati; ritardo dello sviluppo
Occhi	Microftalmia; pieghe epicantali; fessure a forma di mandorla; ptosi; strabismo; cataratta
Otologia	Perdita dell'udito (conduttiva, neurosensoriale o mista); padiglione auricolare anormale; canale atretico, stretto; e ossa dell'orecchio medio anormali
Viso	<i>FA facies</i> ; viso triangolare; micrognazia; mento appuntito; ipoplasia della metà del viso; paralisi del nervo facciale; microsomia; ipertelorismo; ipotelorismo; palatoschisi
Cuore	Pervietà del dotto arterioso; difetto del setto interatriale; difetto del setto ventricolare; coartazione; <i>situs inversus</i> ; tronco arterioso
Tratto gastrointestinale	Fistola tracheoesofagea; Atresias: esofagea, duodenale, digiunale; Malformazioni anali: ano imperforato o biforcuto Pancreas anulare; Malrotazione intestinale
Reni	Ferro di cavallo, ectopico, ipoplastico, displastico, assente, idronefrosi, idrouretere
Genitali maschili	Testicolo ritenuto, piccolo o assente; <i>microphalus</i> ; ipospadia; micropene; testicolo assente; infertilità
Genitali femminili	Utero ipoplastico, assente o bicornuto; disgenesia gonadica; piccole ovaie; fistola rettovaginale; atresia vaginale; menarca tardivo; menopausa precoce; infertilità
Arto superiore	Pollice: assente, ipoplastico, trifalangea, polidattilia; Raggio: assente, ipoplastico; <i>Thenar-eminence</i> : ipoplastico, assente; Altri: assente primo metacarpo, clinodattilia; Ulna: corta, displastica
Arto inferiore	Fianchi: lussazione / displasia congenita, malrotazione Piedi: sindattilia delle dita dei piedi, dita anormali, piedi torti
Colonna vertebrale	Web, emivertebre; Errore di Klippel; scoliosi; cifosi; aplasia coccigea
Pelle	Macchie caffelatte; ipo o iperpigmentazione generalizzata
Insufficienza del midollo osseo	Anemia; leucopenia; trombocitopenia; anemia aplastica; sindrome mielodisplastica
Leucemia	Principalmente leucemia mieloide acuta
Carcinoma spinocellulare	Testa e collo; esofageo; anogenitale (incluso vulvare, pelle)
Atri tipi di cancro	Carcinoma basocellulare della pelle; medulloblastoma; neuroblastoma; Tumore di Wilms; Seno; polmone

Test diagnostici

Qualsiasi medico che sospetti che un paziente possa avere AF dovrebbe indirizzare lo stesso a un ematologo e / o genetista clinico o consulente genetico che potrà proseguire con i test diagnostici.

Tutti i laboratori coinvolti nel test (sia i laboratori citogenetici che molecolari) dovrebbero essere accreditati da un ente normativo riconosciuto e certificati per eseguire test per AF per cure cliniche.

Gli organismi di accreditamento riconosciuti negli Stati Uniti, in Canada e in Europa sono i seguenti:

Stati Uniti

- *Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)* e *College of American Pathologists (CAP)* forniscono la certificazione e l'accreditamento di laboratorio.
- *L'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* fornisce linee guida dettagliate per i test citogenetici e l'interpretazione dei risultati dei test genetici [15].

Canada

- *L'Ontario Laboratory Accreditation* e il *Canadian College of Medical Genetics (CCMG)* forniscono rispettivamente la supervisione del laboratorio e le linee guida.

Europa

- Il *Belgian Accreditation Council (BELAC)*, il *French Accreditation Committee (COFRAC)*, la *Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkKS)*, lo *Swiss Accreditation Service (SAS)* e il *United Kingdom Accreditation Service (UKAS)* forniscono servizi di accreditamento.

Poiché il test AF è altamente specializzato, in particolare per la valutazione della rottura cromosomica in risposta al danno al DNA, solo i laboratori con una vasta esperienza dovrebbero intraprendere questo test.

Le procedure di test consigliate sono delineate nel diagramma di flusso nella Figura 1. Il diagramma di flusso presenta un potenziale algoritmo per il test, a partire dalla rottura del cromosoma e seguito dalla valutazione molecolare. Tuttavia, poiché il test genetico è diventato sempre più utilizzato come test diagnostico di prima linea per neonati e pazienti pediatrici con più anomalie congenite, l'ordine dei test in questi casi può essere invertito. Soprattutto, sia la rottura cromosomica che il test genetico della linea germinale (descritti nelle sezioni seguenti) dovrebbero essere applicati a ciascun paziente per una diagnosi precisa.

Test di rottura cromosomica nei linfociti del sangue periferico

Il test di rottura cromosomica è il primo test che dovrebbe essere eseguito per un individuo per il quale si sospetti sia affetto da AF. Questo test viene eseguito spesso in un laboratorio di citogenetica clinica utilizzando un campione di sangue periferico del paziente. I linfociti isolati dal campione di sangue vengono trattati con agenti di reticolazione del DNA; i più comunemente usati per il test per AF sono il diepossibutano (DEB) e la mitomicina C (MMC) e i cromosomi vengono esaminati per evidenziare la rottura cromosomica [16, 17]. Le cellule di individui che non presentano AF hanno relativamente poche rotture cromosomiche o altri riarrangiamenti rilevati. Al contrario, le cellule di pazienti con AF mostrano tipicamente più rotture cromosomiche e riarrangiamenti per cellula, compresi riarrangiamenti complessi come figure radiali. Come dettagliato dalle linee guida dell'*American College of Medical Genetics and Genomics* per i laboratori citogenetici [18], il rapporto dei risultati dei test dovrebbe includere i tassi di rottura e riarrangiamento, nonché la distribuzione della rottura cromosomica tra le cellule o il numero medio di aberrazioni per cellula con e senza figure radiali. Inoltre, tutti i test dovrebbero includere almeno due colture indipendenti (ad esempio, campioni trattati con diverse concentrazioni di MMC, o un campione trattato con MMC e il secondo con DEB, o un'altra combinazione pertinente) per dimostrare che i risultati sono affidabili. Poiché i campioni di alcuni pazienti avranno un numero di globuli bianchi molto basso, potrebbe non essere possibile impostare due colture per un dato test. In questi casi, se possibile, è necessario ottenere un secondo campione dal paziente per confermare i risultati ottenuti dalla prima coltura.

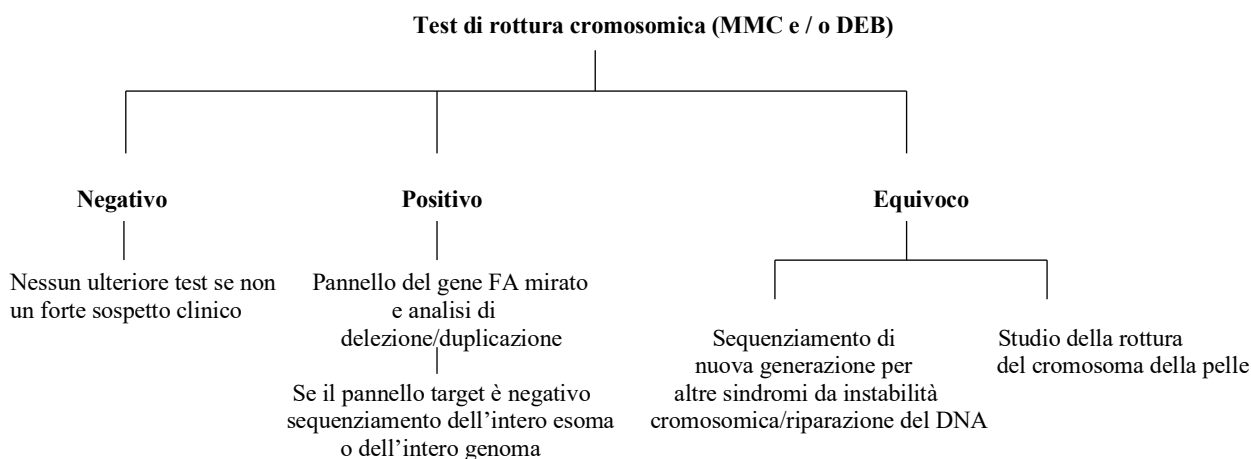


Figura 1. Schema che rappresenta un algoritmo suggerito per il test dell'anemia di Fanconi.

Il *gold-standard test* per la diagnosi dell'anemia di Fanconi (AF) è il test di rottura cromosomica (CBT) che utilizza gli agenti di reticolazione del DNA mitomicina C (MMC) e diepossibutano (DEB). Se un paziente ha una CBT negativa, non sono necessari ulteriori test a meno che non vi sia un forte sospetto clinico. In questo caso, dovrebbe essere eseguita una CBT sulle cellule della pelle. Se la CBT ha un risultato positivo, deve essere eseguito il pannello del gene AF mirato. Se il pannello mirato è

negativo, l'intero sequenziamento dell'esoma o del genoma può essere eseguito. Un risultato equivoco o inconcludente richiederà il sequenziamento di nuova generazione per le varianti che causano altre sindromi da instabilità cromosomica o una CBT cutanea per la conferma dell'AF.

Il laboratorio dovrebbe anche misurare la rottura cromosomica di base valutando le cellule che non sono state trattate con MMC e / o DEB. Le misurazioni della rottura della linea di base possono variare notevolmente tra i pazienti con diverse varianti di AF. Ad esempio, i pazienti con varianti nei geni FANCD1 / BRCA2 o FANCN / PALB2 hanno livelli molto alti di rottura della linea di base e insolite costellazioni di anomalie rispetto ad altri gruppi di pazienti con AF [19]. La rottura della linea di base può anche aiutare la diagnosi differenziale di altri disturbi di instabilità cromosomica che mostrano tipi specifici di anomalie cromosomiche, come riarrangiamenti dei cromosomi 7 e / o 14, che si verificano comunemente nell'atassia-telangiectasia e nella sindrome da rottura di Nijmegen; riarrangiamenti telomerici, che spesso si verificano nella dischieratosi congenita e prematura separazione centromerica, che sono caratteristiche della sindrome di Roberts e della sindrome da rottura di Varsavia [20-25]. Infine, se la rottura viene valutata su preparati cromosomici a banda G, sarà possibile escludere anomalie cromosomiche costituzionali che potrebbero fornire una diagnosi alternativa per i risultati clinici del paziente. Questi ultimi sono stati documentati in circa l'1-2% dei pazienti indicati per escludere l'AF.

Analisi del ciclo cellulare nei linfociti del sangue periferico

L'analisi della rottura cromosomica indotta da mitomicina C e / o DEB è il test di prima linea più comune per la diagnosi di AF. Tuttavia, alcuni laboratori misurano la cinetica del ciclo cellulare, piuttosto che la rottura cromosomica, nei linfociti del sangue periferico trattati con mitogeni e agenti reticolanti del DNA [26, 27]. I linfociti normali che non hanno alcun danno al DNA progrediranno attraverso tutte le normali fasi del ciclo cellulare senza significativi ritardi. Tuttavia, le cellule che hanno un danno al DNA si fermeranno alla fase S / G2 del ciclo per riparare il danno prima di passare alla fase M. Poiché le cellule nella AF hanno più danni non riparati dopo il trattamento con agenti reticolanti del DNA, una percentuale più alta di cellule (generalmente il 40% o più) di pazienti con AF verrà arrestata durante la fase S / G2 rispetto alle cellule di individui senza AF. Alcuni laboratori possono utilizzare l'analisi del ciclo cellulare insieme a un test di rottura cromosomica per scopi di ricerca. Sebbene l'analisi del ciclo cellulare non sia attualmente utilizzata in ambito clinico, dovrebbero essere applicati i principi e il diagramma di flusso delineati per il test di rottura cromosomica. I risultati positivi, negativi ed equivoci devono essere seguiti come descritto per i risultati del test di rottura cromosomica delineati nella Figura 1.

Interpretazione dei risultati del test di rottura cromosomica

Sebbene la rottura cromosomica sia considerata il *gold standard* per la diagnosi di AF, c'è ancora la possibilità che un risultato del test sia un "falso positivo" (il test è positivo ma il paziente non ha FA) o che un risultato del test sia un "falso negativo" (il test dà un negativo risultato ma il paziente ha FA). Fondamentale per l'interpretazione dei risultati di laboratorio è la definizione di intervalli di controllo positivi e negativi da parte del laboratorio. Per stabilire questi intervalli, il laboratorio deve aver testato un numero sufficiente di pazienti (tipicamente 30 o più) con una diagnosi confermata di AF. Le situazioni che possono produrre un risultato del test falso negativo o falso positivo sono descritte nelle sezioni seguenti.

Risultato del test positivo

Si considera che un paziente abbia un test positivo per AF se i linfociti mostrano una rottura e un riarrangiamento cromosomico notevolmente aumentati dopo il trattamento con MMC e / o DEB rispetto alla loro rottura di base. In genere, più del 90% delle cellule in metafase esaminate nella coltura trattata con MMC o DEB da un individuo con AF mostreranno un aumento della rottura e i tassi e i tipi di rottura osservati rientreranno nell'intervallo stabilito dal laboratorio. Dopo un risultato positivo, un consulente genetico può aiutare a coordinare il necessario follow-up. È importante sottolineare che devono essere eseguiti test di follow-up per identificare le varianti patogene del paziente utilizzando i metodi molecolari descritti in questo capitolo. In alcuni casi, una diagnosi di AF può essere sospettata solo dopo che all'individuo è stato diagnosticato un cancro, come la leucemia o un tumore solido. Il medico può sospettare l'AF perché questo paziente sperimenta gravi effetti collaterali dalla terapia che viene somministrata per trattare il cancro. La valutazione del test di rottura cromosomica MMC e DEB è garantita.

Risultato del test negativo

Un risultato del test è considerato negativo se le cellule in metafase della coltura trattata con MMC o DEB non mostrano un aumento della rottura o riarrangiamento cromosomico e se i tassi di rottura osservati rientrano nell'intervallo normale stabilito dal laboratorio. Se il test di rottura cromosomica è negativo e l'evidenza clinica che il paziente può avere AF è debole, non sono necessari ulteriori studi. Al contrario, se il test di rottura cromosomica è negativo ma c'è una forte evidenza clinica che il paziente possa avere AF, allora il test dei fibroblasti cutanei deve essere eseguito per escludere la possibilità di mosaicismo somatico, come descritto di seguito. Inoltre, ci sono più disturbi che hanno alcune caratteristiche cliniche in comune con l'AF e sono associati a qualche forma di instabilità cromosomica [20-25]. Pertanto, i pazienti che hanno un test di rottura cromosomico negativo dovrebbero essere valutati da un servizio di genetica clinica poiché potrebbero essere giustificati test genetici aggiuntivi.

Risultato del test ambiguo

I risultati dei test sono considerati equivoci o inconcludenti se la percentuale di cellule che mostrano schemi di rottura cromosomica caratteristici dell'AF è inferiore a quella che il laboratorio vede tipicamente per l'AF, o se c'è un aumento della rottura ma i tipi di rottura non sono caratteristici dell'AF. Il numero medio di interruzioni per cella può scendere al di sopra del limite superiore dell'intervallo di controllo normale, ma al di sotto del limite inferiore dell'intervallo FA del laboratorio. Le cause alla base dei risultati inconcludenti includono il mosaicismo nella periferia del paziente globuli rossi, alterazioni ipomorfiche e la possibilità che il paziente abbia una condizione diversa dalla AF che si manifesta con una maggiore rottura cromosomica.

Mosaicismo nelle cellule del sangue periferico

Il mosaicismo somatico può verificarsi nei linfociti T e nelle cellule staminali ematopoietiche a causa della reversione di una variante ereditaria in un gene della AF. Il test per rilevare il mosaicismo deve essere eseguito se l'evidenza clinica che il paziente può avere AF è forte, ma i risultati del test di rottura del cromosoma nel sangue periferico sono stati riportati come negativi o dubbi. Il mosaicismo può essere diagnosticato inviando un campione della pelle del paziente, ottenuto tramite una biopsia cutanea, a un laboratorio di citogenetica clinica certificato, che può eseguire il test di rottura cromosomica MMC / DEB su cellule di fibroblasti. La diagnosi di AF può essere confermata da un test di rottura cromosomica che rivela una maggiore rottura nei fibroblasti, con i tipi di rotture e riarrangiamenti caratteristici dell'AF. Circa il 10-20% dei pazienti con AF ha una forma di mosaicismo in cui le colture di fibroblasti mostrano un aumento della rottura, mentre i linfociti no. La percentuale di cellule normali nel sangue di questi pazienti può variare da meno del 50% al 100%. Nel tempo, un paziente con una bassa percentuale di cellule normali può sviluppare un'alta percentuale di cellule normali e questo processo può essere associato a un miglioramento spontaneo della conta delle cellule del sangue del paziente. Tuttavia, il mosaicismo misurato nei linfociti del sangue periferico potrebbe non riflettere il mosaicismo nelle cellule del midollo osseo. Ciò significa che un paziente con un'alta percentuale di cellule normali nei linfociti testati potrebbe non avere (o una percentuale molto bassa) cellule normali nel suo midollo osseo. Poiché le cellule del midollo osseo sono coinvolte nello sviluppo della leucemia, il loro stato non dovrebbe essere generalizzato dai risultati dei linfociti. Non è possibile testare direttamente le cellule del midollo osseo utilizzando gli stessi test di rottura cromosomica utilizzati per i linfociti; pertanto, non è chiaro se il decorso clinico della malattia sarà alterato nei pazienti che hanno cellule normali nel sangue periferico. È importante sottolineare che la presenza di mosaicismo - nel sangue o nel midollo osseo - non protegge l'individuo dallo sviluppo di anomalie cromosomiche clonali all'interno della popolazione di cellule

che conservano le loro varianti del gene FA, che possono portare allo sviluppo di neoplasie ematologiche. Inoltre, anche il mosaicismo nel sangue o nel midollo osseo non protegge dallo sviluppo di tumori solidi.

Test genetici sulla linea germinale

Se i risultati del test di rottura cromosomica sono positivi, è necessario eseguire test genetici per identificare le varianti specifiche che causano la AF. Il test genetico consente una diagnosi accurata e migliora l'assistenza clinica per gli individui con manifestazioni genotipiche / fenotipiche anticipate e per i parenti che sono portatori eterozigoti di varianti del gene FA che conferiscono un aumento del rischio di malignità (vedere la sezione Rischio di cancro portatore in questo capitolo). Inoltre, l'analisi genetica è utile per lo screening preconcezionale, la diagnosi prenatale e necessaria per la diagnosi genetica preimpianto (vedere il Capitolo 7).

Sequenziamento di nuova generazione

Fino a poco tempo fa un test genetico, noto come analisi di complementazione, era il metodo principale disponibile per determinare quali geni FANC erano alterati in un dato paziente. Tuttavia, l'analisi della complementazione è laboriosa, costosa e richiede tempo. Nel corso dell'ultimo decennio, lo sviluppo e l'espansione delle tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (NGS), note anche come sequenziamento massivo parallelo o test multiplex, hanno trasformato il campo dei test genetici perché consentono l'analisi dettagliata di numerosi geni contemporaneamente. A seguito di un test di rottura cromosomica positivo, come fase successiva del test dovrebbe essere offerto il panel test NGS per i geni coinvolti nella AF clinicamente disponibili. I laboratori clinici si sono evoluti per offrire due tipi di *panel test*: pannelli dedicati (geni preselezionati di laboratorio associati al fenotipo di un paziente) e pannelli personalizzati (auto-selezione dei geni desiderati da un ampio elenco). Quando si seleziona un pannello, è importante considerare se il test è stato progettato per affrontare *hotspot* varianti e / o regioni geniche note per presentare problemi di segnalazione. Ad esempio, il gene FANCD2 è noto per avere due pseudogeni che possono complicare l'accuratezza e l'interpretazione dei test [28, 29]. A causa della conoscenza in rapida evoluzione dell'AF, molti laboratori non sono ancora stati in grado di aggiungere i geni coinvolti nella AF scoperti più di recente ai loro pannelli. Pertanto, la maggior parte dei pannelli attualmente disponibili valuta solo un sottoinsieme dei 23 geni associati alla AF conosciuti [30, 31]. Oltre al sequenziamento, il test dovrebbe sempre includere l'analisi del numero di copie che identificherà grandi delezioni, duplicazioni e inserimenti [32]. Questo è fondamentale poiché il 35% dei pazienti affetti da AF nutre ampie delezioni che rappresentano il 18% di tutte le varianti patogene dell'AF [33]. A causa

dell'elevato tasso di varianti del numero di copie, le tecniche in grado di rilevare delezioni, duplicazioni e inserimenti genici, come l'ibridazione genomica comparativa di vettore (aCGH), l'amplificazione della sonda dipendente dalla legatura multipla (MLPA) o l'analisi del numero di copie basata su NGS, sono una parte importante del processo di test genetico; e, dovrebbe essere determinato se questo tipo di valutazione è incluso nella piattaforma di test scelta. Le varianti del numero di copie (CNV) possono essere eseguite in tandem con il panel test o come un test riflesso. Nei casi in cui la diagnosi di AF è in questione, possono essere considerati pannelli più ampi mirati a un fenotipo specifico come l'insufficienza del midollo osseo o MDS / AML. I pannelli ampi spesso non sono completi per ciascuna delle sindromi che analizzano, quindi un pannello specifico per AF è ancora preferito quando la diagnosi di AF è considerata probabile.

Intero esoma e sequenziamento dell'intero genoma

“*Whole exome sequencing*” (WES) è un approccio NGS che è più espansivo rispetto al sequenziamento di pannelli di geni mirati. Questa tecnica mira a sequenziare tutti gli esoni e siti di giunzione di tutti i geni noti, che rappresentano circa il 2% del genoma umano. Un'applicazione NGS ancora più ampia è il sequenziamento dell'intero genoma (WGS), che analizza l'intero genoma umano. Recentemente è stato reso disponibile il WGS clinico; tuttavia, l'analisi rimane in gran parte focalizzata su esoni e siti di giunzione, poiché la capacità di interpretare l'impatto delle varianti al di fuori di tali regioni è ancora limitata. L'alto costo di tali test attualmente lo proibisce come strumento di test in prima linea. Può essere giustificato l'uso di WES per un individuo con una diagnosi di AF sulla base di un test di rottura cromosomica positivo ma senza varianti causali identificate in un pannello dedicato alla AF. I pannelli mirati possono identificare nuove varianti all'interno di geni associati all'AF conosciuti, ma solo test come WES o WGS possono identificare nuovi geni associati poiché schermano regioni del genoma e oltre [29]. Inoltre, WGS esamina le regioni all'interno dei geni associati all'AF conosciuti che potrebbero non essere coperte da altri metodi, come le varianti introniche profonde o del promotore e, pertanto, potrebbe rilevare nuove varianti nei geni classici associati all'AF classici. Mentre WES e WGS sono utili per rilevare varianti in un'area più ampia del genoma rispetto al *panel test*, questi metodi non sono privi di rischi e limitazioni (vedi Tabella 2). Criticamente, il WES / WGS può identificare un maggior numero di varianti di significato incerto e può creare dilemmi etici in caso di risultati non correlati al fenotipo del paziente [29, 34]. Questi aspetti dovrebbero essere presentati in anticipo al paziente / famiglia. I consulenti genetici hanno esperienza nella conduzione di conversazioni sul consenso informato e nell'ordinazione di ampi test di sequenziamento come il WES / WGS. Possono aiutare con l'interpretazione dei risultati e dovrebbero essere coinvolti nelle discussioni sui risultati con i fornitori e le famiglie. Ogni dosaggio

offre diversi vantaggi e limitazioni. La tabella 2 fornisce una panoramica dei vantaggi e dei limiti per pannelli genetici dedicati, WES e sequenziamento WGS.

Tabella 2. Vantaggi e limiti delle attuali piattaforme di sequenziamento di nuova generazione.

Piattaforme	Benefici	Rischi/limitazioni
Pannello genetico dedicato	- I geni clinicamente disponibili associati al fenotipo di un paziente vengono analizzati in un unico test. - Alcune regioni possono essere indirizzate specificamente per acquisire dati accurati di hotspot noti di varianti / mutazioni e sfide di sequenziamento, ad esempio, pseudogeni FANCD2. - Tempi di consegna rapidi e opzione di costo più basso.	- Non rileverà cancellazioni / duplicazioni più grandi se l'analisi del numero di copie non è inclusa. Inoltre, probabilmente non riuscirà a rilevare varianti che sono intrinche profonde o nel promotore di un gene. - Possono essere individuate varianti di significato incerto. - È possibile la scoperta accidentale di un rischio di cancro ereditario nella famiglia non associato alla diagnosi sottostante di AF.
Sequenziamento dell'intero esoma (WES)	- Tutte le regioni codificanti (esoni) del genoma vengono sequenziate in un unico test. - Può fornire valore per i pazienti non identificati con varianti causali mediante panel test dedicati (può fornire opportunità per la scoperta di geni attraverso la ricerca). - WES può fornire informazioni per condizioni diverse dalla FA se la diagnosi è incerta e se tali condizioni hanno una gestione clinica specifica.	- Non è in grado di rilevare delezioni / duplicazioni più grandi o cambiamenti strutturali come traslocazioni e inversioni, distinguere regioni pseudogene o rilevare varianti intrinche profonde. La copertura complessiva è più scarsa e alcuni esoni non vengono analizzati in modo efficace. - Può scoprire risultati non correlati alla diagnosi del paziente, con il potenziale per un maggior numero di varianti incerte rispetto al panel test. - Più costoso del panel test e tempi di consegna lenti
Sequenziamento dell'intero genoma (WGS)	- Tutte le regioni codificanti e non codificanti (esoni e introni) del genoma vengono sequenziate in un unico test. - Può fornire valore per i pazienti non identificati con varianti causali mediante panel test dedicati o WES (può fornire opportunità per la scoperta genica attraverso la ricerca). - WGS può fornire informazioni per condizioni diverse dalla FA se la diagnosi è incerta e se tali condizioni hanno una gestione clinica specifica.	- Gli standard di ciò che definirà un genoma clinico stanno ancora emergendo. Il costo del test, i tempi di risposta e l'interpretazione delle varianti sono ancora soggetti a ulteriori perfezionamenti per essere clinicamente rilevanti.

Considerazioni speciali riguardo i test genetici

Discriminazione genetica

La paura della discriminazione è una preoccupazione comune dei pazienti quando si prendono in considerazione i test genetici. La discriminazione genetica si verifica quando le persone vengono trattate in modo diverso perché hanno una variante genetica che aumenta il rischio di una condizione ereditaria. Il *Genetic Information Nondiscrimination Act* (GINA) è una legge federale degli Stati Uniti progettata per proteggere le persone dall'assicurazione sanitaria e dalla discriminazione sul lavoro. Il

GINA non protegge da questa discriminazione con altre forme di assicurazione come l'assicurazione sulla vita, l'invalidità o l'assistenza a lungo termine.

Interpretazione delle varianti

Una delle principali sfide nell'interpretazione dei test genetici è l'identificazione di varianti di significato sconosciuto (VUS). Un VUS è un'alterazione del DNA con una relazione incerta con la malattia. Sebbene sia prevista una variazione salutare nel genoma umano, maggiore è la quantità di genoma di un individuo che viene analizzato, maggiore è la probabilità di trovare alterazioni di sequenza nuove e difficili da interpretare. *L'American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) ha raccomandato di utilizzare un sistema di classificazione standard per creare un linguaggio comune per l'interpretazione delle varianti cliniche [35]. Sulla base di criteri specifici, un cambiamento di sequenza può essere caratterizzato in termini di relazione con la malattia come uno dei seguenti: patogeno, probabilmente patogeno, VUS, probabilmente benigno o benigno. Mentre i risultati patogeni e probabilmente patogeni sono spesso sufficienti per fornire una diagnosi genetica, i risultati VUS dovrebbero essere interpretati con cautela. Le famiglie dovrebbero essere incoraggiate a rimanere in contatto con il loro team genetico ogni anno per aggiornamenti sull'interpretazione delle loro varianti specifiche e entrare in studi di ricerca in grado di valutare la patogenicità.

Conferma della variante

Sebbene le piattaforme di sequenziamento possano rilevare la presenza di varianti genomiche, possono rilevare o meno la "fase". La fase si riferisce al posizionamento di varianti che interessano lo stesso gene. Nei *cis* le varianti si trovano insieme sulla stessa copia di un dato gene; nelle varianti *trans* si trovano su copie opposte dello stesso gene. Pertanto, per confermare una diagnosi di AF autosomica recessiva, dovrebbe essere offerto un test parentale per confermare che le varianti siano in posizione *trans*.

Risultati secondari

Con l'aumentare del numero di geni nell'analisi, aumenta anche il potenziale per identificare ulteriori risultati che possono o meno essere correlati all'obiettivo del test. Oltre ad identificare la causa genetica sottostante l' AA di un individuo, i pannelli più grandi, WES e WGS possono anche rivelare una variante in un gene collegata ad altri rischi per la salute. In questo scenario, la variante imprevista è chiamata reperto secondario. Ad esempio, il test può rilevare due varianti del gene FANCA che spiegano il fenotipo correlato all' AF del paziente e identificare anche una singola variante patogena BRCA2 associata alla sindrome del cancro ovarico e mammario ereditario. I pazienti (e/o i loro genitori o tutori nel caso dei bambini) dovrebbero essere informati in anticipo di questa possibilità. Nel caso di WES e WGS, l'ACMG ha compilato un elenco specifico di geni per i quali si raccomanda di riportare risultati secondari [36]. In quanto componente fondamentale per il riconoscimento del

diritto del paziente di "non sapere", è importante rivedere l'opportunità di rinunciare alla ricezione dei risultati secondari durante una discussione sul consenso informato per WES e WGS.

Risultati negativi del test molecolare

I risultati dei test molecolari negativi devono essere interpretati con attenzione per un individuo con un test di rottura cromosomica all'interno della gamma FA. Una spiegazione per un risultato negativo è la presenza di una o più varianti in un gene FANC sconosciuto o di un tipo di variante in un gene che non può essere identificato con la tecnologia attuale; un'altra possibilità è il mosaicismo somatico [37, 38]. L'analisi di un tipo di campione alternativo (come i fibroblasti) può essere presa in considerazione in individui che presentano un fenotipo correlato all'AF e studi genetici negativi sul sangue periferico.

Analisi del midollo osseo per la variazione genetica somatica

Analisi della banda G cromosomica

Dopo la diagnosi di AF, è necessario effettuare uno studio citogenetico dei cromosomi delle cellule del midollo osseo del paziente utilizzando la metodologia "*G-banding standard*". Gli obiettivi di tali studi sono indagare la presenza di un clone con anomalie cromosomiche acquisite e, se presenti, caratterizzare le anomalie osservate. L'identificazione di un clone, che per definizione comporta la presenza delle stesse anomalie cromosomiche numeriche e / o strutturali in più cellule, è indice di un processo ematologico anormale. Il significato dei risultati citogenetici deve essere interpretato nel contesto dei risultati clinici, dei risultati morfologici del midollo osseo dall'esame ematopatologico e dell'immunofenotipizzazione. È anche importante notare che le cellule dei pazienti con AF dimostrano instabilità cromosomica ed è probabile che alcune cellule sviluppino anomalie casuali, non clonali. Il laboratorio clinico che esegue l'analisi cromosomica dovrebbe avere esperienza nella citogenetica del cancro, avere familiarità con l'AF e i tipi di anomalie associate al disturbo ed essere in grado di distinguere anomalie non clonali (che sono limitate a singole cellule e non rappresentano un processo maligno) da anomalie clonali (che possono annunciare lo sviluppo di una condizione premaligna o maligna).

Anomalie clonali

La sindrome mielodisplastica (MDS), la leucemia mieloide acuta (LMA) e altre neoplasie ematologiche sono associate ad anomalie clonali; pertanto, l'osservazione di un'anomalia clonale può preannunciare l'insorgenza di neoplasie o di una condizione precancerosa. Alcune anomalie clonali nei pazienti con AF possono persistere a lungo senza causare conseguenze negative; altri sono stati riconosciuti come associati a una progressione più rapida o ad una malattia più aggressiva. In entrambi i casi, l'evoluzione e l'espansione clonale sono frequentemente associate alla progressione

della malattia. Se non si osservano anomalie clonali nel midollo osseo del paziente, l'analisi del *banding G* deve essere ripetuta ogni anno. Se si osserva un clone anormale, è necessario eseguire analisi di follow-up più di una volta all'anno per monitorare il comportamento del clone e valutarne l'evoluzione o l'espansione. Per interpretare completamente i risultati dell'analisi cromosomica del midollo osseo, un ematopatologo dovrebbe fornire una valutazione morfologica e la citometria a flusso e l'immunofenotipizzazione dovrebbero essere utilizzate per fornire un'ulteriore caratterizzazione delle cellule anormali.

Anomalie cromosomiche ricorrenti possono essere riscontrate in pazienti con MDS, LMA e altri tumori (vedere il Capitolo 3). Alcune anomalie cromosomiche si verificano più frequentemente nei pazienti con AF, incluso un guadagno di materiale genetico nel braccio lungo del cromosoma 1 (1qG), un guadagno di materiale nel braccio lungo del cromosoma 3 (3qG) e la perdita del cromosoma 7 (7L). Queste anomalie possono verificarsi da sole o in combinazione tra loro o con altre anomalie che coinvolgono altri cromosomi [39-43]. Uno studio ha scoperto che i guadagni di materiale genetico nei bracci lunghi dei cromosomi 1 e 3 e la perdita del cromosoma 7 rappresentavano il 75% delle anomalie clonali osservate nei pazienti con AF [39]. Il riscontro del guadagno 3q, in particolare, è specifico per l'AF e frequentemente è associato all'evoluzione citogenetica che include la monosomia 7 e porta a MDS. In effetti, la scoperta di un guadagno 3q in un paziente con MDS o LMA apparente *de novo* dovrebbe far scattare la raccomandazione dell'analisi della rottura.

Ibridazione in situ a fluorescenza

Poiché una data anomalia clonale, come il guadagno del braccio lungo del cromosoma 3, è spesso incorporata in un'anomalia strutturale più complessa (ad esempio, una quantità molto piccola di materiale da 3q può essere traslocata su un altro cromosoma), può essere difficile da caratterizzare con precisione usando solo la banda G. In questi casi, l'ibridazione in situ a fluorescenza (FISH), che impiega una regione cromosomica marcata in modo fluorescente o sonde specifiche per geni, può essere un'aggiunta altamente informativa all'analisi del cromosoma a banda G. Altre sottili anomalie possono essere completamente ignorate senza l'uso di FISH. Mentre la banda G esamina tutti i cromosomi per le anomalie, l'analisi FISH esamina tipicamente le cellule per un piccolo insieme di anomalie pre-specificate. Inoltre, il *G-banding* è limitato alle cellule in divisione ed è piuttosto laborioso, il che limita il numero complessivo di cellule analizzate. L'analisi FISH, d'altra parte, può essere utilizzata per esaminare rapidamente più di 100 cellule. Pertanto, le due tecniche di *G-banding* e FISH si completano a vicenda. Poiché il guadagno di 1q (1qG) e / o 3q (3qG) e la perdita di 7 (7L) costituiscono la maggior parte delle anomalie clonali osservate nelle cellule di pazienti con AF, si raccomanda che, oltre alla banda G analisi di 20 cellule in metafase, analisi FISH da 100 a 200 cellule in interfase per rilevare la presenza di basso livello di un clone che ospita una di queste tre anomalie.

Alcuni laboratori utilizzano l'analisi FISH per un numero maggiore di regioni coinvolte in MDS e AML (ad esempio, 5q, 20q) sia nei pazienti con AF che in quelli non-AF. Tali pannelli FISH possono essere applicati al sangue periferico non stimolato o al midollo osseo. La concordanza tra i risultati FISH su sangue e midollo osseo in pazienti con AF non è stata ancora stabilita chiaramente; tuttavia, alcuni medici e laboratori hanno iniziato a eseguire analisi FISH su campioni di sangue periferico che vengono raccolti a intervalli di tempo tra i test annuali del midollo osseo programmati. Questo studio FISH sul sangue intermedio viene testato come mezzo non invasivo di monitoraggio, su base più frequente, per l'emergenza di un clone anormale con 1qG, 3qG o 7L.

Test genomici di microvettore

Il test genomico microvettore è una tecnica relativamente recente che è diventata uno strumento importante per i laboratori di citogenetica e/o molecolare. Le tecniche di microvettore come l'ibridazione comparativa di array e/o l'analisi del polimorfismo a singolo nucleotide possono identificare regioni di perdita e/o guadagno cromosomico che possono essere troppo piccole, troppo ambigue nel modello di bande o troppo complesse per essere identificate dalle tecniche di bande cromosomiche convenzionali. A volte ci sono così tante anomalie in una singola cellula, che un'anomalia specifica è essenzialmente nascosta. Le tecniche di microvettore sono altamente sensibili per rilevare e identificare l'origine delle regioni di perdita e guadagno cromosomico. Ad esempio, le tecniche di microvettore possono rilevare e caratterizzare rapidamente la presenza di un'anomalia 3qG e fornire informazioni specifiche sui confini della regione che si ottiene. Tuttavia, una limitazione di questa tecnica è che l'anomalia clonale deve essere presente in una percentuale sufficientemente alta di cellule (generalmente superiore al 10%) per essere rilevata. A differenza delle analisi FISH e *G-banding* convenzionali, l'analisi del microvettore non fornisce informazioni sulle singole cellule, ma fornisce piuttosto risultati basati sulla popolazione totale di cellule campionate. Tuttavia, data l'ormai ampia disponibilità di test microvettore, nel caso di un risultato cromosomico del midollo osseo complesso, si raccomanda l'analisi microvettore.

Associazioni genotipo / fenotipo in Anemia di Fanconi

L'anemia di Fanconi è una malattia geneticamente e clinicamente eterogenea. In alcuni casi, conoscere il gene e le varianti specifiche può essere una componente fondamentale per identificare il rischio potenziale e tentare di comprendere il decorso clinico. La gestione medica per la maggior parte delle persone con AF sarà in accordo con la loro presentazione clinica. Tuttavia, per gli individui con varianti in geni che hanno fenotipi alterati, l'identificazione del genotipo è essenziale per una corretta gestione medica e per scopi prognostici, in particolare perché i geni con fenotipi simili alla AF possono escludere i classici sintomi dell'AF. È importante riconoscere che le informazioni su

genotipo/fenotipo spesso si basano su un numero limitato di casi e che sono stati osservati valori anomali rispetto al fenotipo tradizionale. Di seguito sono incluse diverse varianti di AF per le quali sono disponibili informazioni sufficienti.

FANCA

Uno studio ha riportato che gli individui con varianti nulle omozigoti nel gene FANCA sviluppano anemia in età precoce e hanno una maggiore incidenza di leucemia rispetto agli individui con varianti FANCA a funzione residua [44]. Tuttavia, un'analisi separata ha rivelato che l'età di insorgenza dell'anemia e l'incidenza della leucemia non erano alterate nei pazienti con varianti FANCA nulle omozigoti o nei pazienti che esprimono una forma anormale della proteina [45]. Varianti specifiche possono aiutare a predire il fenotipo come le varianti p.His913Pro e p.Arg951Gln / Trp che sono state riportate in associazione con una successiva insorgenza della malattia e una lenta progressione ematologica [46].

FANCB

I maschi con una variante troncante nel gene FANCB presentano frequentemente risultati evidenti coerenti con VACTERL-H [47], sebbene sia stato riportato un fenotipo più lieve per i pazienti con varianti missenso o mosaicismo somatico [48, 49]. Le femmine portatrici di FANCB non sembrano avere risultati della malattia associati [50].

FANCC

L'International Fanconi Anemia Registry (IFAR) ha osservato che gli individui con varianti in FANCC avevano un'età più precoce di insorgenza di insufficienza midollare e una sopravvivenza più scarsa rispetto agli individui con varianti in FANCA o FANCG [51]. Questo risultato non è stato riportato dall'European FA Research Group, che ha descritto il decorso ematologico meno grave e meno anomalie somatiche nel gruppo FANCC rispetto a FANCA e FANCG [44]. Molteplici varianti del gene FANCC sono state associate a fenotipi specifici. Sono state riportate varianti localizzate in una regione del gene noto come esone 15 (storicamente esone 14) in associazione con lo sviluppo di anomalie del sangue in età precoce, più anomalie congenite e una sopravvivenza più scarsa rispetto agli individui che hanno varianti nell'esone 2 esone 1) [51, 52]. La variante c.456 + 4A> T (precedentemente nota come IVS4 + 4A> T) è stata anche riportata in associazione con una presentazione della malattia più grave in individui ebrei ashkenaziti [52, 53]. Tuttavia, questa variante è stata segnalata in altre popolazioni [54, 55] e potrebbe non essere associata a un fenotipo grave in alcuni gruppi [56]. Diversi studi suggeriscono che la variante del fondatore c.67delG (precedentemente nota come 322delG) è associata a sintomi più lievi, ma sono state osservate

eccezioni [52, 53, 57]. Uno studio sulla popolazione saudita ha riportato che anche la variante fondatore c.165 + 1G> T può essere associata a una forma lieve della malattia [58].

FANCD1 / BRCA2

Uno studio pubblicato nel 2002 ha riportato che gli individui con AF e varianti bialleliche patogene del gene BRCA2 possono sviluppare leucemia, leucemia mieloide acuta (LMA) o leucemia linfoblastica acuta (LLA), a un'età molto più precoce del previsto [59]. Sono anche a rischio di sviluppare tumori solidi del cervello (ad esempio, medulloblastoma, glioblastoma multiforme, astrocitoma) e del rene (ad esempio, tumore di Wilms), che non sono comunemente osservati nella AF [60, 61]. Se un paziente ha varianti bialleliche FANCD1 / BRCA2, dovrebbe essere preso in considerazione uno screening aggiuntivo con risonanza magnetica cerebrale (MRI) ed ecografia renale [62]. Mentre alcuni studi su questa popolazione hanno dimostrato un fenotipo grave, comprese più anomalie congenite e un rischio del 97% di sviluppare qualsiasi neoplasia entro i 5,2 anni di età [60], esiste un rapporto di individui più anziani con malattia più lieve o ad esordio tardivo [63, 64].

FANCG

L'European FA Research Group ha riferito che gli individui con varianti patogene in FANCG avevano una citopenia più grave e una maggiore incidenza di leucemia rispetto ai pazienti con varianti in altri geni FA [44], ma questo pattern non è stato osservato nel set di dati raccolti dall'IFAR [51].

FANCM

Nel complesso, sono necessarie maggiori informazioni per comprendere meglio il fenotipo FANCM. FANCM è stato proposto nel 2005 come gene associato a un fenotipo dell'AF in una famiglia con fratelli affetti [65]. Le varianti bialleliche FANCA sono state successivamente identificate nei fratelli affetti, sollevando la questione del FANCM come gene dell'AF canonico [66]. Da allora sono state identificate varianti bialleliche di FANCM con perdita di funzione in individui con diagnosi di AF, e alcuni autori suggeriscono un fenotipo alternativo associato a una sindrome del cancro ad esordio precoce piuttosto che un fenotipo classico dell'AF, poiché le loro coorti non avevano insufficienza midollare e anomalie congenite [67, 68]. Nel 2014 è stato riportato che un paziente con varianti FANCM eterozigoti composte mostrava fragilità cromosomica, anomalie dell'eminanza del pollice e dell'eminanza della mano destra e insufficienza midollare [69]. Sono stati pubblicati anche rapporti di carcinoma mammario a esordio precoce e ridotta fertilità (insufficienza ovarica primaria e spermatogenesi da lieve a grave in due famiglie) in presunti portatori biallelici senza fenotipo palese [68, 70, 71]. Vedere la sezione sul rischio di cancro per i portatori in questo capitolo.

FANCN / PALB2

Le varianti nel gene FANCN / PALB2 sono tipicamente associate a una presentazione clinica più grave. Simile al fenotipo FANCD1 / BRCA2, gli individui con varianti in FANCN / PALB2

sviluppano tumori solidi e leucemia in età precoce rispetto ai pazienti con varianti in altri geni associati all'AF [72]. I tumori comunemente riportati includono medulloblastoma, Tumore di Wilms, AML e neuroblastoma [72-74]. Le raccomandazioni sulla sorveglianza del cancro per i pazienti con varianti bialleliche FANCD1 / BRCA2 possono essere prese in considerazione anche per gli individui con varianti FANCN / PALB2 in assenza di linee guida di consenso. Sono stati riportati fenotipi al di fuori di questo spettro [75] che indicano che ulteriori casi nel tempo possono espandere ulteriormente lo spettro fenotipico dell' AF associati a FANCN / PALB2.

FANCO / RAD51C

Sono state segnalate due famiglie con un disturbo simile alla FA e varianti bialleliche in FANCO / RAD51C [76, 77]. In entrambe le famiglie, gli individui affetti presentavano anomalie congenite significative, comprese alcune atipiche dell'AF classica come anomalie del palato, oloprosencefalia e dita sovrapposte. L'ipersensibilità al diepossibutano (DEB) e alla mitomicina C (MMC) e l'aumento delle rotture radiali hanno confermato la diagnosi di AF. Il rischio di caratteristiche ematologiche e tumori a cellule squamose rimane sconosciuto.

FANCR / RAD51

Mentre la maggior parte dei geni associati all'AF richiede una variante patogena su entrambe le copie di un gene associato all'AF, è necessaria solo una singola variante patogena nel gene FANCR / RAD51 per causare la malattia. Nei due casi riportati, la variante FANCR / RAD51 sembra essere stata *de novo* nel probando, determinando un fenotipo simile all' AF che include anomalie congenite ma non è stato finora associato a malattie ematologiche o tumori [78, 79].

FANCS / BRCA1

Il primo caso confermato di varianti bialleliche FANCS / BRCA1 è stato segnalato in una donna di 28 anni con carcinoma ovarico sieroso papillare in stadio IV e grave tossicità per il trattamento con cisplatino, sebbene la diagnosi non sia stata confermata dall'analisi della rottura cromosomica [80]. Un secondo caso di una donna di 23 anni con carcinoma mammario duttale è stato confermato per avere AF attraverso studi sulla rottura cromosomica [81]. Entrambi gli individui presentavano bassa statura, microcefalia, dismorfologia e un certo grado di disabilità intellettiva o dello sviluppo. Una recente pubblicazione ha riportato due famiglie con quattro bambini nei quali è stata osservata una rottura cromosomica coerente con l'AF, così come varianti BRCA1 troncanti omozigoti. Tutti e quattro i bambini avevano anomalie congenite e deficit di crescita; un bambino ha sviluppato leucemia linfocitica acuta a cellule T a 5 anni e un secondo bambino ha sviluppato neuroblastoma a 2 anni. I restanti due bambini erano liberi dal cancro a 5 anni e 15,5 anni di età [82]. Un altro caso confermato dalla rottura cromosomica è stato quello di una donna di 2,5 anni con bassa statura,

microcefalia, ritardo dello sviluppo neurologico e dismorfologia ma senza una storia di cancro [83]. Nessuno dei casi riportati ha sviluppato insufficienza midollare.

FANCO / ERCC4

Oltre al fenotipo FA, le varianti bialleliche in FANCO / ERCC4 sono state collegate alla sindrome di Cockayne autosomica recessiva, allo xeroderma pigmentoso e a un singolo caso di sindrome progeroide XFE. Gli individui affetti possono presentare un singolo fenotipo o fenotipi concomitanti, a seconda di come viene influenzata la funzione genica [84-87].

FANCR / RAD51

Sono state riportate varianti monoalleliche in FANCR / RAD51 con movimenti specchio congeniti (CMM) autosomici dominanti [88, 89]. Ad oggi, i fenotipi FA e CMM non sono stati riportati nello stesso individuo.

Considerazioni aggiuntive sulla consulenza genetica

La decisione di procedere con qualsiasi tipo di analisi genetica dovrebbe essere a discrezione del paziente o del tutore. I test genetici hanno vantaggi, rischi e limitazioni, che dovrebbero essere riesaminati in anticipo in modo che possa essere presa una decisione informata sui test. Le complesse sfide dei test genetici richiedono una conversazione dettagliata con un consulente genetico poiché una diagnosi errata o un'errata interpretazione dei risultati del test possono avere un impatto significativo sull'individuo e sui suoi familiari. I pazienti devono essere consigliati da un consulente genetico esperto al momento della diagnosi e in vari momenti della loro vita. Una consultazione genetica dovrebbe includere discussioni su quanto segue:

- Il processo di test genetico
- Storia familiare, medica e di gravidanza
- Eredità di AF
- Opzioni riproduttive per pazienti, genitori e parenti
- Opportunità di ricerca
- Supporto e risorse della comunità

Eredità di FA

L'anemia di Fanconi è ereditata prevalentemente in modo autosomico recessivo, il che significa che gli individui affetti ospitano una variante che causa la malattia in entrambe le copie dello stesso gene associato all'AF. Tuttavia, l'eziologia per una piccola frazione di individui affetti è dovuta a una singola variante che causa la malattia nel gene FANCB o FANCR. FANCB è ereditato in un pattern recessivo legato all'X, il che significa che i maschi con una singola variante patogena nel gene

FANCB hanno FA. FANCR / RAD51 è ereditato in un pattern autosomico dominante, il che significa che sia i maschi che le femmine con una singola variante patogena in FANCR dovrebbero avere FA. L'importanza delle diverse forme di eredità sul rischio di recidiva è descritta nella sezione "Test genetici sui membri della famiglia".

Storia familiare

Un consulente genetico o un familiare dovrebbe raccogliere una storia familiare di tre generazioni. La storia familiare può essere utile per identificare altri membri della famiglia con caratteristiche cliniche correlate all'AF e per determinare il modello di ereditarietà. Gli antenati e qualsiasi storia familiare di cancro dovrebbero essere annotati poiché alcuni geni associati all'AF hanno rischi di cancro portatore. Nel caso in cui vengano identificati modelli o indizi, i test possono essere mirati a un singolo gene o un piccolo numero di geni di interesse.

Ascendenza

La maggior parte delle varianti che causano malattie si verificano indipendentemente dal background ancestrale. Tuttavia, in alcuni gruppi, alcune varianti, denominate "mutazioni fondatrici", vengono trasmesse con maggiore frequenza. Le informazioni sulla variante fondatrice possono essere utili per alcuni motivi:

Previsioni del fenotipo:

- Ad esempio, la variante FANCC (c.67delG) che è comune nei paesi dell'Europa settentrionale [52] e la variante FANCA (p.His913Pro) che sembra essere comune nella popolazione siciliana [46] sono tipicamente associate a un fenotipo dell'AF più lieve. In alternativa, la variante c.456 + 4A> T nel gene FANCC è associata a un fenotipo grave nella popolazione ebrea ashkenazita [53], mentre questa gravità fenotipica non è necessariamente osservata negli individui affetti all'interno della popolazione giapponese [56].

Previsioni della frequenza portante:

- Mentre la frequenza di portatori nella popolazione generale degli Stati Uniti è prevista essere di circa 1: 181 sulla base dell'incidenza riportata di FA, la frequenza di portatori di FA è più alta in alcune popolazioni come zingari spagnoli, afrikaner ed ebrei ashkenaziti a causa di eventi del fondatore [1]. Queste informazioni sono importanti per un'adeguata consulenza riproduttiva per le persone con una storia personale o familiare di AF quando il background etnico del partner aumenta il rischio di essere portatori di AF.

Test genetici mirati:

- Storicamente, le informazioni sulla variante del fondatore potrebbero essere utilizzate in alcuni casi come test genetico di primo livello e più mirato

Test genetici per familiari

Una volta che il genotipo di un individuo è noto, i membri della famiglia possono quindi sottoporsi a un'analisi "mirata" (chiamata anche test di portatore o singolo sito) per determinare il loro stato di portatore e informare la pianificazione familiare. Quando possibile, dovrebbero essere fatti degli sforzi per testare prima l'individuo affetto. Tuttavia, se il probando non è disponibile per test FA dedicati, un *panel test* sui parenti per identificare il loro stato di portatore è un approccio ragionevole. In questo caso, l'interpretazione dei risultati può essere complicata da varianti di significato incerto (VUS) e i risultati dei test negativi per un parente non affetto devono essere interpretati con cautela. A causa della variabilità clinica dell'AF (anche all'interno della stessa famiglia), tutti i fratelli biologici di una persona affetta dovrebbero essere sottoposti a un test di rottura cromosomica. Ciò è particolarmente importante nel contesto del trapianto in cui un membro della famiglia viene identificato come potenziale donatore. In attesa del risultato dello studio sulla rottura, possono essere presi in considerazione ulteriori test. Le opzioni di test successive sono elencate nella sezione dei test diagnostici di questo capitolo.

Come descritto in precedenza, la maggior parte delle forme di AF segue un modello di ereditarietà autosomica recessiva. Due forme si discostano da questa con una che segue l'ereditarietà legata all'X (FANCB) e l'altra che mostra una dominanza autosomica (FANCR / RAD51).

Ereditarietà autosomica recessiva

L'ereditarietà autosomica recessiva significa che un individuo deve avere due copie di un gene non funzionante per avere i sintomi della condizione. Ai genitori biologici di un bambino affetto dovrebbe essere offerto il test del portatore. Ciò conferma che ogni genitore porta una delle varianti conosciute e dimostra che le varianti sono in trans (su copie geniche separate). Ogni bambino da genitori che sono portatori confermati ha una probabilità del 25% di avere l'AF. I fratelli non affetti (a seguito di studi sulla rottura cromosomica negativa) hanno una probabilità del 67% di essere portatori di AF. Sebbene raro, è possibile che un genitore risulti negativo. Le spiegazioni per questo includono:

- L'ovulo o lo sperma coinvolti nel concepimento del bambino hanno sviluppato un cambiamento spontaneo (noto come variante *de novo*)
- Solo una frazione delle cellule riproduttive del genitore ha la variante (nota come mosaicismo della linea germinale o gonadica)
- Disomia uniparentale (UPD) in cui una variante è presente su entrambe le copie geniche ed è stata ereditata da un solo genitore (finora riportata solo nei casi FANCA e FANCP) [90]
- Attribuzione errata dei genitori (il bambino è stato adottato, era il prodotto di un ovulo o di uno sperma di un donatore, la paternità o la maternità non sono state riportate accuratamente)

L'ereditarietà è anche una considerazione importante quando un individuo con AF raggiunge l'età riproduttiva. Anche se viene segnalata una ridotta fertilità, alcuni individui con AF hanno concepito bambini biologici. La probabilità di avere un figlio affetto dipende dallo stato genetico di un partner. Test completi che includono il sequenziamento completo e l'analisi di delezione / duplicazione per identificare qualsiasi variante patogena nel gene causale FANC del partner informeranno meglio i rischi per i futuri bambini. Ad esempio, quando la FA viene attribuita al gene FANCA, è necessaria un'analisi FANCA completa per il partner, piuttosto che test mirati per le varianti FANCA note. A seconda dello stato genetico della coppia, i risultati della gravidanza sono i seguenti:

- Se il partner risulta negativo, la possibilità di avere un figlio con AF è molto bassa. Tutti i bambini saranno portatori.
- Se il partner risulta positivo allo stesso gene FANC, c'è una probabilità del 50% che ogni bambino abbia AF e una probabilità del 50% che ogni bambino sia portatore di AF.
- Se entrambi i partner hanno AF e hanno varianti nello stesso gene FANC, tutti (100%) i loro figli avranno AF.

Se entrambi i partner sono affetti da AF a causa di varianti in diversi geni FANC, i loro figli saranno portatori di due diverse forme di AF. La possibilità che i loro figli ne siano affetti è molto bassa, presumendo che abbiano avuto test per portatore negativo l'uno per il tipo di AF. Ai parenti allargati su entrambi i lati della famiglia dovrebbe essere offerto il test del portatore per le varianti FANC familiari.

Ereditarietà recessiva legata all'X

Con una condizione legata all'X, il gene che causa la malattia risiede sul cromosoma X. In FA, questa eredità si applica al gene FANCB. Le donne hanno due cromosomi X mentre gli uomini hanno un cromosoma X e uno Y. Se una donna porta la variante causale, c'è una probabilità del 50% di trasmettere la variante in ogni gravidanza. Eventuali figli che erediteranno la variante saranno interessati. Eventuali figlie che erediteranno la variante saranno portatrici. Se la madre di un bambino affetto ha un test di portatore negativo, è probabile che l'AF di suo figlio sia de novo sebbene non si possa escludere il mosaicismo germinale. Pertanto, i fratelli maschi di un maschio affetto dovrebbero essere sottoposti ad analisi di rottura cromosomica. I parenti materni in queste famiglie hanno maggiori possibilità di portare o avere la condizione. Eventuali figlie nate da uomini affetti saranno portatrici obbligate. Eventuali figli non saranno influenzati, poiché ereditano un cromosoma Y dai loro padri.

Ereditarietà autosomica dominante

L'ereditarietà autosomica dominante significa che un individuo ha bisogno di una sola copia non funzionante di un gene per avere i sintomi della condizione. Nell' AF, l'ereditarietà autosomica

dominante si applica al gene FANCR / RAD51. Sebbene le persone affette fino ad oggi siano segnalate con varianti *de novo* (il che significa che la condizione non è stata ereditata da un genitore affetto), ai genitori dovrebbe comunque essere offerto il test. Con il test negativo non si può escludere il mosaicismo germinale / gonadico. Rimane una piccola possibilità che i fratelli o una futura gravidanza possano essere influenzati. Tutti i fratelli, quindi, dovrebbero essere valutati in base alla rottura cromosomica. Chiunque risulti positivo ha l'AF. Qualsiasi figlio o figlia di una persona con AF autosomica dominante avrebbe una probabilità del 50% di avere AF e una probabilità del 50% di essere inalterato.

Rischio di cancro portatore

I geni dell'anemia di Fanconi e del cancro ereditario al seno e alle ovaie codificano per proteine che operano all'interno di un percorso comune, chiamato percorso di riparazione del DNA FA. Queste proteine funzionano insieme per mantenere l'integrità del genoma riparando i danni al DNA (vedi Capitolo 1) [91]. Rischi variabili di cancro sono già stati collegati alla funzione proteica alterata dei geni FA; tuttavia, è fondamentale per i fornitori e le famiglie capire come si evolvono le informazioni sul rischio di cancro nei portatori e l'associazione di varianti rare con la suscettibilità al cancro [92]. In effetti, molti geni FA sono inclusi in ampi *panel test* clinici nonostante dati insufficienti per definire adeguatamente i loro rischi di cancro [93-95]. Attualmente, per i geni elencati nella Tabella 3, ci sono raccomandazioni di gestione pubblicate dal National Comprehensive Cancer Network (NCCN) per gli individui con risultati di test positivi, noti anche come risultati di test patogeni o probabilmente patogeni. Il NCCN riesamina annualmente la letteratura esistente e fornisce linee guida di pratica clinica aggiornate per l'individuazione, la prevenzione e la riduzione del rischio di tumori ad esordio negli adulti man mano che vengono apprese nuove informazioni [96].

Tabella 3. Rischi di cancro accertati nei portatori che richiedono una gestione modificata.

FANC Gene	Rischio di cancro accertato nei portatori	Riferimenti aggiuntivi
FANCD1 (*BRCA2)	Seno, ovaio, prostata, pancreas, melanoma	[97-98]
FANCJ (BRIP1; BACH1)	Ovaio	[96, 100, 101]
FANCN (PALB2)	Seno, pancreas	[96, 98, 101-105]
FANCO (RAD51C)	Ovaio	[101, 106, 107]
FANCS (*BRCA1)	Seno, ovaio, prostata, pancreas	[97, 98, 101, 108]

*Nota variante ipomorfa

Al di fuori dei cinque geni elencati nella Tabella 3, la domanda sull'aumento del rischio di cancro nei portatori dei rimanenti geni associati all' AF e AF-simili è un argomento di grande interesse e ricerca in corso. Nel corso degli anni, i dati pubblicati dalle famiglie costituite da membri con AF hanno cercato di stabilire il numero di tumori nei portatori rispetto a un'incidenza stimata del cancro nella

popolazione generale. Questi studi, limitati in scala e alla raccolta di dati auto-riportati, non hanno indicato una differenza significativa che giustifichi una gestione modificata [110-112]. Tutti i portatori di AF dovrebbero essere incoraggiati a comunicare il loro stato genetico con i fornitori primari e a raggiungere ogni anno aggiornamenti sui potenziali rischi per la salute e il cancro. È altrettanto importante garantire in anticipo che le famiglie siano consapevoli del potenziale per scoprire i rischi per la salute che colpiscono i portatori e il potenziale di discriminazione degli individui non affetti sulla base di risultati positivi. Si raccomanda l'invio a un consulente genetico specializzato in predisposizione al cancro per una valutazione accurata del rischio e una discussione completa su test, opzioni di gestione e pianificazione familiare.

Pianificazione riproduttiva

Esistono molteplici opzioni riproduttive per i genitori di un bambino con AF e per gli individui con AF. La consulenza genetica preconcezionale è disponibile per le famiglie per discutere queste opzioni in modo più dettagliato.

Test diagnostici prenatali

I test diagnostici prenatali delle cellule fetali possono essere eseguiti in vari momenti della gravidanza per determinare se un feto ha AF. Il test prenatale può anche essere utilizzato per determinare se il feto ha gli stessi antigeni leucocitari umani (HLA) del fratello con AF. Questo processo, noto come tipizzazione HLA, rivela se il bambino sarà un donatore adatto per il fratello con AF. Le opzioni di test prenatale includono il campionamento dei villi coriali e l'amniocentesi, che sono tipicamente disponibili rispettivamente dalla 10a e 15a settimana di gravidanza. L'obiettivo di entrambe le procedure è ottenere cellule fetali per test genetici o analisi di rottura cromosomica. L'analisi mirata delle varianti dovrebbe essere eseguita sul DNA fetale se le varianti genetiche sono note, mentre il test di rottura cromosomica dovrebbe essere eseguito quando le varianti familiari non sono note. Entrambe le procedure sono associate a un rischio di aborto spontaneo e dovrebbero essere discusse in dettaglio con il centro che esegue la procedura.

Diagnosi genetica preimpianto

La diagnosi genetica preimpianto (PGD) è uno screening genetico utilizzato per testare gli embrioni prodotti attraverso la fecondazione in vitro (IVF). Sebbene la PGD possa tentare di selezionare gli embrioni senza AF e quelli che corrispondono a HLA per un fratello affetto, questa tecnologia non è una garanzia e il singolo centro PGD dovrebbe informare le famiglie della loro esperienza e accuratezza. I genitori che prendono in considerazione la PGD dovrebbero essere informati delle possibilità di selezionare un embrione sano e compatibile con HLA. Teoricamente, per le coppie che hanno un figlio con forma autosomica recessiva di AF, c'è una probabilità del 75% che un embrione non abbia AF, e una probabilità del 25% che un embrione sarà una corrispondenza HLA, quindi le

probabilità che un embrione lo farà essere entrambi inalterati con AF e una corrispondenza HLA è del 18,75% (3/16). Realisticamente, molte coppie necessitano di più cicli di fecondazione in vitro-PGD per ottenere una gravidanza clinica che porti a un parto. Inoltre, si raccomanda di eseguire il test prenatale per tutte le gravidanze derivanti da embrioni prodotti tramite FIVET-PGD per confermare lo stato genetico atteso sulla base della PGD.

Altre opzioni riproduttive

Altre opzioni riproduttive includono l'uso di gameti da donatori (ovuli o spermatozoi), l'adozione e la gravidanza non assistita. Anche la maternità surrogata è un'opzione, specialmente per le donne con AF che sono preoccupate per le implicazioni sulla salute della gravidanza.

Sommario

Una stretta comunicazione tra medici, consulenti genetici, laboratori di citogenetica e genetica molecolare ed ematopatologi è fondamentale per la diagnosi di AF e la cura ottimale per i pazienti con la malattia. La diagnosi precoce dell'AF e la caratterizzazione delle varianti dell'AF specifiche per il paziente è della massima importanza in quanto queste informazioni possono influenzare la gestione clinica del paziente. È fondamentale che un laboratorio clinicamente certificato esegua i test diagnostici per garantire il rispetto di standard rigorosi per il controllo e la garanzia della qualità. Tutti i risultati citogenetici devono essere interpretati nel contesto del profilo ematologico completo del paziente e di altre caratteristiche cliniche per ottenere una valutazione completa dello stato del paziente. Si raccomanda vivamente che un consulente genetico o un altro professionista della genetica aiuti a guidare il test. Prima dell'inizio del test, il consulente genetico dovrebbe consultare il direttore del laboratorio sui limiti della metodologia di test e dell'analisi utilizzata. In particolare, il consulente genetico e il direttore del laboratorio dovrebbero discutere i tipi di varianti che possono e non possono essere rilevate e il numero di geni associati all' AF e altri geni rilevanti che saranno inclusi nel test. Queste informazioni dovrebbero essere riassunte dal consulente genetico e comunicate al paziente e alla famiglia del paziente.

Il Fanconi Anemia Research Fund riconosce i seguenti contributi degli autori alla 5a edizione:

Valutazione per diagnosi e sezioni genotipo / fenotipo:

Jeffrey Lipton, MD, PhD * Blanche P. Alter, MD, MPH, FAAP Moises Fiesco-Roa, MD

Sezioni di test diagnostici e somatici:

Betsy Hirsch, PhD, FACMG * Kelsey McIntyre, PhD, FACMG Susan Olson, PhD, FACMG

Sezioni di consulenza genetica, varianti genetiche, genotipo / fenotipo e test diagnostici:

Rebecca Tryon, MS, MA, LGC * Jennifer Kennedy, MS, CGC

* *Presidente del Comitato di Sezione*

Riferimenti:

1. Rosenberg, P.S., H. Tamary, and B.P. Alter, *How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel*. Am J Med Genet A, 2011. 155A(8): p. 1877-83.
2. Kutler, D.I. and A.D. Auerbach, *Fanconi anemia in Ashkenazi Jews*. Fam Cancer, 2004. 3(3-4): p. 241-8.
3. Whitney, M.A., et al., *A common mutation in the FACC gene causes Fanconi anaemia in Ashkenazi Jews*. Nat Genet, 1993. 4(2): p. 202-5.
4. Tipping, A.J., et al., *Molecular and genealogical evidence for a founder effect in Fanconi anemia families of the Afrikaner population of South Africa*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. 98(10): p. 5734-9.
5. Morgan, N.V., et al., *A common Fanconi anemia mutation in black populations of sub-Saharan Africa*. Blood, 2005. 105(9): p. 3542-4.
6. Callen, E., et al., *A common founder mutation in FANCA underlies the world's highest prevalence of Fanconi anemia in Gypsy families from Spain*. Blood, 2005. 105(5): p. 1946-9.
7. Donovan, F.X., et al., *A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India*. Hum Mutat, 2020. 41(1): p. 122-8.
8. Parikh, S. and M. Bessler, *Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes*. Curr Opin Pediatr, 2012. 24(1): p. 23-32.
9. Shimamura, A. and B.P. Alter, *Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes*. Blood Rev, 2010. 24(3): p. 101-22.
10. Svahn, J., et al., *Somatic, hematologic phenotype, long-term outcome, and effect of hematopoietic stem cell transplantation. An analysis of 97 Fanconi anemia patients from the Italian national database on behalf of the Marrow Failure Study Group of the AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology)*. Am J Hematol, 2016. 91(7): p. 666-71.
11. Solomon, B.D., et al., *Clinical geneticists' views of VACTERL/VATER association*. Am J Med Genet A, 2012. 158A(12): p. 3087-100.
12. Fiesco-Roa, M.O., et al., *Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review*. Blood Rev, 2019; 37. p. 100589.
13. Alter, B.P. and N. Giri, *Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS*. Am J Med Genet A, 2016. 170(6): p. 1520-4.

14. Faivre, L., et al., *Should chromosome breakage studies be performed in patients with VACTERL association?* Am J Med Genet A, 2005. 137(1): p. 55-8.
15. Richards, S., et al., *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology.* Genet Med, 2015. 17(5): p. 405-24.
16. Auerbach, A.D., *Fanconi anemia and its diagnosis.* Mutat Res, 2009. 668(1-2): p. 4-10.
17. Castella, M., et al., *Chromosome fragility in patients with Fanconi anaemia: diagnostic implications and clinical impact.* J Med Genet, 2011. 48(4): p. 242-50.
18. ACMG. *Practice Guidelines.* 2020; Available from: <https://www.acmg.net/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Resources/Practice-Guidelines.aspx>.
19. Hirsch, B., et al., *Association of biallelic BRCA2/FANCD1 mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood.* Blood, 2004. 103(7): p. 2554-9.
20. Chrzanowska, K.H., et al., *Nijmegen breakage syndrome (NBS).* Orphanet J Rare Dis, 2012. 7: p. 13.
21. Martin, C.A., et al., *Mutations in TOP3A cause a Bloom Syndrome-like disorder.* Am J Hum Genet, 2018. 103(2): p. 221-31.
22. McKay, M.J., et al., *A Roberts Syndrome Individual With differential genotoxin sensitivity and a DNA damage response defect.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. 103(5): p. 1194-1202.
23. Terabayashi, T. and K. Hanada, *Genome instability syndromes caused by impaired DNA repair and aberrant DNA damage responses.* Cell Biol Toxicol, 2018. 34(5): p. 337-350.
24. van der Lelij, P., et al., *Diagnostic Overlap between Fanconi anemia and the Cohesinopathies: Roberts Syndrome and Warsaw Breakage Syndrome.* Anemia, 2010. 2010: p. 565268.
25. Wu, Z.H., *Phenotypes and genotypes of the chromosomal instability syndromes.* Transl Pediatr, 2016. 5(2): p. 79-83.
26. Poot, M., et al., *Cell-cycle analysis using continuous bromodeoxyuridine labeling and Hoechst 33358-ethidium bromide bivariate flow cytometry.* Methods Cell Biol, 1994. 41: p. 327-40.
27. Seyschab, H., et al., *Comparative evaluation of diepoxybutane sensitivity and cell cycle blockage in the diagnosis of Fanconi anemia.* Blood, 1995. 85(8): p. 2233-7.
28. Gille, J.J., et al., *Diagnosis of Fanconi anemia: Mutation analysis by multiplex ligation-dependent probe amplification and PCR-based sanger sequencing.* Anemia, 2012. 2012: p. 603253.
29. Knies, K., et al., *Genotyping of fanconi anemia patients by whole exome sequencing: advantages and challenges.* PLoS One, 2012. 7(12): p. e52648.
30. Cheung, R.S. and T. Taniguchi, *Recent insights into the molecular basis of Fanconi anemia: genes, modifiers, and drivers.* Int J Hematol, 2017. 106(3): p. 335-344.
31. Tsui, V. and W. Crismani, *The Fanconi Anemia Pathway and Fertility.* Trends Genet, 2019. 35(3): p. 199-214.

32. Chandrasekharappa, S.C., et al., *Massively parallel sequencing, aCGH, and RNA-Seq technologies provide a comprehensive molecular diagnosis of Fanconi anemia*. Blood, 2013. 121(22): p. e138-48.
33. Flynn, E.K., et al., *Comprehensive analysis of pathogenic deletion variants in Fanconi anemia genes*. 2014. 35(11): p. 1342-53.
34. Xue, Y., et al., *Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing*. Genet Med, 2015. 17(6): p. 444-51.
35. Richards, S., et al., *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology*. Genetics In Medicine, 2015. 17: p. 405.
36. Kalia, S.S., et al., *Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics*. Genetics In Medicine, 2016. 19: p. 249.
37. Gregory, J.J., Jr., et al., *Somatic mosaicism in Fanconi anemia: evidence of genotypic reversion in lymphohematopoietic stem cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. 98(5): p. 2532-7.
38. Ikeda, H., et al., *Genetic reversion in an acute myelogenous leukemia cell line from a Fanconi anemia patient with biallelic mutations in BRCA2*. Cancer Res, 2003. 63(10): p. 2688-94.
39. Cioc, A.M., et al., *Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics*. Am J Clin Pathol, 2010. 133(1): p. 92-100.
40. Mehta, P.A., et al., *Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome--acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia*. Cancer Genet Cytogenet, 2010. 203(2): p. 180-6.
41. Meyer, S., H. Neitzel, and H. Tonnies, *Chromosomal aberrations associated with clonal evolution and leukemic transformation in fanconi anemia: clinical and biological implications*. Anemia, 2012. 2012: p. 349837.
42. Rochowski, A., et al., *Patients with Fanconi anemia and AML have different cytogenetic clones than de novo cases of AML*. Pediatr Blood Cancer, 2012. 59(5): p. 922-4.
43. Tonnies, H., et al., *Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor*. Blood, 2003. 101(10): p. 3872-4.
44. Faivre, L., et al., *Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia*. European Fanconi Anemia Research Group. Blood, 2000. 96(13): p. 4064-70.
45. Castella, M., et al., *Origin, functional role, and clinical impact of Fanconi anemia FANCA mutations*. Blood, 2011. 117(14): p. 3759-69.
46. Bottega, R., et al., *Hypomorphic FANCA mutations correlate with mild mitochondrial and clinical phenotype in Fanconi anemia*. Haematologica, 2018. 103(3): p. 417-26.

47. McCauley, J., et al., *X-linked VACTERL with hydrocephalus syndrome: further delineation of the phenotype caused by FANCB mutations*. Am J Med Genet A, 2011. 155A(10): p. 2370-80.
48. Asur, R.S., et al., *Somatic mosaicism of an intragenic FANCB duplication in both fibroblast and peripheral blood cells observed in a Fanconi anemia patient leads to milder phenotype*. Mol Genet Genomic Med, 2018. 6(1): p. 77-91.
49. Jung, M., et al., *Clinical severity in Fanconi anemia correlates with residual function of FANCB missense variants*. bioRxiv, 2019. 772574.
50. McCauley, J., et al., *X-linked VACTERL with hydrocephalus syndrome: Further delineation of the phenotype caused by FANCB mutations*. 2011. 155(10): p. 2370-80.
51. Kutler, D.I., et al., *A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR)*. Blood, 2003. 101(4): p. 1249-56.
52. Gillio, A.P., et al., *Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi anemia FAC gene: an International Fanconi Anemia Registry study*. Blood, 1997. 90(1): p. 105-10.
53. Yamashita, T., et al., *Clinical variability of Fanconi anemia (type C) results from expression of an amino terminal truncated Fanconi anemia complementation group C polypeptide with partial activity*. Blood, 1996. 87(10): p. 4424-32.
54. Aftab, I., et al., *Analysis of FANCC gene mutations (IVS4+4A>T, del322G, and R548X) in patients with Fanconi anemia in Pakistan*. Turk J Med Sci, 2017. 47(2): p. 391-8.
55. Rodriguez, D.E.A., et al., *Molecular analysis of the most prevalent mutations of the FANCA and FANCC genes in Brazilian patients with Fanconi anaemia*. Genetics and Molecular Biology, 2005. 28: p. 205-9.
56. Futaki, M., et al., *The IVS4 + 4 A to T mutation of the fanconi anemia gene FANCC is not associated with a severe phenotype in Japanese patients*. Blood, 2000. 95(4): p. 1493-8.
57. de Vries, Y., et al., *A Dutch Fanconi Anemia FANCC founder mutation in Canadian Manitoba Mennonites*. Anemia, 2012. 2012: p. 865170.
58. Hartmann, L., et al., *Correct mRNA processing at a mutant TT splice donor in FANCC ameliorates the clinical phenotype in patients and is enhanced by delivery of suppressor U1 snRNAs*. Am J Hum Genet, 2010. 87(4): p. 480-93.
59. Howlett, N.G., et al., *Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia*. Science, 2002. 297: p. 606-9.
60. Alter, B.P., P.S. Rosenberg, and L.C. Brody, *Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in FANCD1/BRCA2*. J Med Genet, 2007. 44(1): p. 1-9.
61. Offit, K., *BRCA mutation frequency and penetrance: new data, old debate*. J Natl Cancer Inst, 2006. 98(23): p. 1675-7.
62. Wagner, J.E., et al., *Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia*. Blood, 2004. 103(8): p. 3226-9.

63. Degrolard-Courcet, E., et al., *Development of primary early-onset colorectal cancers due to biallelic mutations of the FANCD1/BRCA2 gene*. Eur J Hum Genet, 2014. 22(8): p. 979-87.
64. Rickman, K. and A. Smogorzewska, *Advances in understanding DNA processing and protection at stalled replication forks*. J Cell Biol, 2019. 218(4): p. 1096-1107.
65. Meetei, A.R., et al., *A human ortholog of archaeal DNA repair protein Hef is defective in Fanconi anemia complementation group M*. Nat Genet, 2005. 37(9): p. 958-63.
66. Singh, T.R., et al., *Impaired FANCD2 monoubiquitination and hypersensitivity to camptothecin uniquely characterize Fanconi anemia complementation group M*. Blood, 2009. 114(1): p. 174- 80.
67. Bogliolo, M., et al., *Biallelic truncating FANCM mutations cause early-onset cancer but not Fanconi anemia*. Genet Med, 2018. 20(4): p. 458-63.
68. Catucci, I., et al., *Individuals with FANCM biallelic mutations do not develop Fanconi anemia, but show risk for breast cancer, chemotherapy toxicity and may display chromosome fragility*. Genet Med, 2018. 20(4): p. 452-7.
69. Chang, L., et al., *Whole exome sequencing reveals concomitant mutations of multiple FA genes in individual Fanconi anemia patients*. BMC Med Genomics, 2014. 7: p. 24.
70. Fouquet, B., et al., *A homozygous FANCM mutation underlies a familial case of non-syndromic primary ovarian insufficiency*. Elife, 2017. 6.
71. Yin, H., et al., *A homozygous FANCM frameshift pathogenic variant causes male infertility*. Genet Med, 2019. 21(1): p. 62-70.
72. Reid, S., et al., *Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer*. Nat Genet, 2007. 39(2): p. 162-4.
73. Ghazwani, Y., et al., *Clinical characteristics and genetic subtypes of Fanconi anemia in Saudi patients*. Cancer Genet, 2016. 209(4): p. 171-6.
74. Serra, A., et al., *Shared copy number variation in simultaneous nephroblastoma and neuroblastoma due to Fanconi anemia*. Mol Syndromol, 2012. 3(3): p. 120-30.
75. Byrd, P.J., et al., *A Hypomorphic PALB2 Allele Gives Rise to an Unusual Form of FA-N Associated with Lymphoid Tumour Development*. PLoS Genet, 2016. 12(3): p. e1005945.
76. Jacquinet, A., et al., *Expanding the FANCO/RAD51C associated phenotype: Cleft lip and palate and lobar holoprosencephaly, two rare findings in Fanconi anemia*. Eur J Med Genet, 2018. 61(5): p. 257-61.
77. Vaz, F., et al., *Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder*. Nat Genet, 2010. 42(5): p. 406-9.
78. Ameziane, N., et al., *A novel Fanconi anaemia subtype associated with a dominant-negative mutation in RAD51*. Nat Commun, 2015. 6: p. 8829.
79. Wang, A.T., et al., *A dominant mutation in human RAD51 reveals its function in DNA interstrand crosslink repair independent of homologous recombination*. Mol Cell, 2015. 59(3): p. 478-90.

80. Domchek, S.M., et al., *Biallelic deleterious BRCA1 Mutations in a woman with early-onset ovarian cancer*. 2013. 3(4): p. 399-405.
81. Sawyer, S.L., et al., *Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype*. Cancer Discov, 2015. 5(2): p. 135-42.
82. Seo, A., et al., *Mechanism for survival of homozygous nonsense mutations in the tumor suppressor gene BRCA1*. 2018. 115(20): p. 5241-46.
83. Freire, B.L., et al., *Homozygous loss of function BRCA1 variant causing a Fanconi-anemia-like phenotype, a clinical report and review of previous patients*. Eur J Med Genet, 2018. 61(3): p. 130-3.
84. Bogliolo, M., et al., *Mutations in ERCC4, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia*. Am J Hum Genet, 2013. 92(5): p. 800-6.
85. Kashiya, K., et al., *Malfunction of nuclease ERCC1-XPF results in diverse clinical manifestations and causes Cockayne syndrome, xeroderma pigmentosum, and Fanconi anemia*. Am J Hum Genet, 2013. 92(5): p. 807-19.
86. Niedernhofer, L.J., et al., *A new progeroid syndrome reveals that genotoxic stress suppresses the somatotroph axis*. Nature, 2006. 444(7122): p. 1038-43.
87. Sijbers, A.M., et al., *Xeroderma pigmentosum group F caused by a defect in a structure-specific DNA repair endonuclease*. Cell, 1996. 86(5): p. 811-22.
88. Depienne, C., et al., *RAD51 haploinsufficiency causes congenital mirror movements in humans*. Am J Hum Genet, 2012. 90(2): p. 301-7.
89. Trouillard, O., et al., *Congenital mirror movements due to RAD51: Cosegregation with a nonsense mutation in a norwegian pedigree and review of the literature*. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2016. 6: p. 424.
90. Donovan, F.X., et al., *Paternal or maternal uniparental disomy of chromosome 16 resulting in homozygosity of a mutant allele causes Fanconi anemia*. Hum Mutat, 2016. 37(5): p. 465-8.
91. Kottmann, M.C. and A. Smogorzewska, *Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks*. Nature, 2013. 493(7432): p. 356-63.
92. Ellis, N.A. and K. Offit, *Heterozygous mutations in DNA repair genes and hereditary breast cancer: a question of power*. PLoS Genet, 2012. 8(9): p. e1003008.
93. Easton, D.F., et al., *Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk*. N Engl J Med, 2015. 372(23): p. 2243-57.
94. Network, N.C.C. *Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian*. 2019. Version 3.2010:
95. Ramus, S.J., et al., *Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in women with ovarian cancer*. J Natl Cancer Inst, 2015. 107(11).

96. National Comprehensive Cancer Network (version 1. 2020). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf. Accessed September 2020.
97. Gallagher, D.J., et al., *Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer*. Clin Cancer Res, 2010. 16(7): p. 2115-21.
98. Norquist, B.M., et al., *Inherited mutations in women with ovarian carcinoma*. JAMA Oncol, 2016. 2(4): p. 482-90.
99. Tung, N., et al., *Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer*. J Clin Oncol, 2016. 34(13): p. 1460-8.
100. Rafnar, T., et al., *Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer*. Nat Genet, 2011. 43(11): p. 1104-7.
101. Tung, N., et al., *Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations*. Nat Rev Clin Oncol, 2016. 13(9): p. 581-8.
102. Antoniou, A.C., et al., *Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2*. N Engl J Med, 2014. 371(6): p. 497-506.
103. Couch, F.J., et al., *Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer*. J Clin Oncol, 2015. 33(4): p. 304-11.
104. Grant, R.C., et al., *Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer*. Gastroenterology, 2015. 148(3): p. 556-64.
105. Pritchard, C.C., et al., *Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer*. N Engl J Med, 2016. 375(5): p. 443-53.
106. Loveday, C., et al., *Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer*. Nat Genet, 2012. 44(5): p. 475-6; author reply 476.
107. Song, H., et al., *Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population*. J Clin Oncol, 2015. 33(26): p. 2901-7.
108. Leongamornlert, D., et al., *Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk*. Br J Cancer, 2012. 106(10): p. 1697-701.
109. Berwick, M., et al., *Genetic heterogeneity among Fanconi anemia heterozygotes and risk of cancer*. Cancer Res, 2007. 67(19): p. 9591-6.
110. Alter, B.P., et al., *Cancer in Heterozygote Carriers of Fanconi Anemia Genes*. Blood, 2018. 132: p. 3868-3868.
111. Swift, M., R.J. Caldwell, and C. Chase, *Reassessment of cancer predisposition of Fanconi anemia heterozygotes*. J Natl Cancer Inst, 1980. 65(5): p. 863-7.
112. Tischkowitz, M., et al., *Cancer incidence in relatives of British Fanconi Anaemia patients*. BMC Cancer, 2008. 8: p. 257.

Capitolo 3 - Assistenza clinica dei problemi ematologici dell'anemia di Fanconi

Introduzione

La maggior parte dei pazienti con anemia di Fanconi (FA) sviluppa comunemente complicanze ematologiche che sono principalmente correlate all'insufficienza del midollo osseo (BMF). Si ritiene che la causa del BMF nei pazienti con AF sia un percorso di riparazione del DNA difettoso che danneggia le cellule staminali ematopoietiche (HSC) (vedi Capitolo 1). Questo capitolo fornisce una panoramica dell'assistenza ematologica per i pazienti con AF, comprese le linee guida per il monitoraggio clinico dei pazienti e il processo decisionale per determinare la necessità di trapianto di cellule ematopoietiche (HCT), l'unico trattamento curativo comprovato per il BMF. Il capitolo delinea anche le linee guida per la cura dell'HCT e fornisce una discussione dei recenti progressi nei protocolli HCT che hanno portato a miglioramenti significativi nei tassi di sopravvivenza dei pazienti con AF. Vengono discusse anche opzioni terapeutiche alternative oltre l'HCT, come la terapia genica.

Insufficienza del midollo osseo

L'insufficienza del midollo osseo (BMF) nei pazienti con AF può variare da citopenie lievi e asintomatiche ad anemia aplastica grave (AA), sindrome mielodisplastica (MDS) o leucemia mieloide acuta (LMA). L'assenza di BMF, tuttavia, non esclude la diagnosi di AF. Più del 90% dei pazienti con AF avrà la macrocitosi a partire dall'infanzia. Tuttavia, la macrocitosi può essere mascherata da una concomitante carenza di ferro o da una malattia ereditaria del sangue come il tratto alfa o beta-talassemico, che può ritardare la diagnosi di AF [1-3].

Definizione di insufficienza del midollo osseo

L'insufficienza del midollo osseo viene diagnosticata mediante conte ematiche inferiori agli intervalli standard appropriati per l'età. Mentre molti pazienti progrediscono verso l'anemia aplastica, altri possono mantenere una conta ematica leggermente anormale per anni e persino decenni. L'insufficienza del midollo osseo è classificata in tre ampie categorie a seconda del grado di citopenia osservata (vedere Tabella 1). La classificazione definisce i punti in cui devono essere considerate diverse opzioni di gestione clinica. È importante sottolineare che, per soddisfare questi criteri per la BMF, la citopenia deve essere persistente e non transitoria o secondaria a un'altra causa trattabile, come infezioni, farmaci, distruzione o perdita di cellule del sangue periferico o carenze nutrizionali.

Tabella 1. Gravità dell'insufficienza del midollo osseo.

	Lieve	Moderato (o anemia ipoplastica o aplastica)	Grave (o grave anemia aplastica)
Conta assoluta dei neutrofili (ANC)	<1,500/mm ³	<1,000/mm ³	<500/mm ³
Conta delle piastrine	150,000- 50,000/mm ³	<50,000/mm ³	<30,000/mm ³
Livello di emoglobina (Hb)	≥8 g/dL*	<8 g/dL	<8 g/dL

* Meno del normale per l'età ma > 8 g / dL.

Età di insorgenza dell'insufficienza del midollo osseo

L'età di insorgenza della BMF nei pazienti con AF è altamente variabile. Tre pazienti su quattro sviluppano evidenza di BMF almeno lieve entro la prima decade di vita [3-6]. In un'analisi di 754 pazienti nell'*International Fanconi Anemia Registry* (IFAR), l'età media di insorgenza era di 6/7 anni. Tuttavia, quello studio ha analizzato i pazienti che avevano principalmente difetti nei geni FANCA, FANCC e FANCG; pertanto, i risultati potrebbero non essere rappresentativi dei pazienti con difetti genetici più rari [5]. Negli adulti, la FA viene diagnosticata meno comunemente a causa del BMF primario; invece, la diagnosi di FA si verifica più comunemente come conseguenza della presentazione con cancro o con grave tossicità dopo il trattamento chemioterapico per una neoplasia [4-7]. Durante la gravidanza, il BMF grave, solitamente transitorio, può svilupparsi anche in pazienti di sesso femminile non trapiantate con AF. La citopenia che più comunemente porta alla diagnosi di AF è la trombocitopenia con macrocitosi dei globuli rossi e livelli elevati di emoglobina fetale. Quando a un paziente viene diagnosticata l' AF, o quando la conta ematica diminuisce ulteriormente, è necessario un esame ematologico approfondito per escludere ulteriori cause di citopenie diverse dal BMF primario. La cellularità del midollo deve essere interpretata nel contesto dei cambiamenti nella conta del sangue periferico poiché può essere variabile e soggetta a variazioni di campionamento. L'intervento terapeutico non dovrebbe essere basato sulla sola cellularità del midollo osseo in assenza di citopenie periferiche clinicamente significative o di una chiara evidenza (di solito alterazioni citogenetiche clonali) di un processo mielodisplastico o maligno.

Monitoraggio clinico dell'insufficienza del midollo osseo.

La sorveglianza clinica e la gestione terapeutica sono guidate da quanto segue:

- Gravità della citopenia
- Stabilità o andamento delle conte ematiche periferiche

- Presenza o sviluppo di midollo osseo morfologico (displastico) e citogenetico anomalie
- Presenza di genotipi potenzialmente ad alto rischio (vedere Capitolo 2)
- Altri problemi del sistema d'organo
- Qualità di vita del paziente
- Preferenze del paziente e della sua famiglia

Alla diagnosi, deve essere eseguita una biopsia del midollo osseo con trapano nei pazienti affetti da AF per valutare la cellularità e l'architettura del midollo osseo che, una volta aspirato, servirà per valutare la morfologia per i cambiamenti displastici e la citogenetica per le anomalie comuni All'AF e MDS (vedere il Capitolo 2). Successivamente, la valutazione annuale del midollo osseo, a partire dall'età di due anni, consente confronti seriali del midollo di un paziente e una pronta individuazione della progressione del midollo osseo che può suggerire la considerazione del trapianto.

Raccomandazioni per il monitoraggio clinico dell'insufficienza del midollo osseo

Conta ematica periferica stabile a un *range* di BMF non più che lieve (Tabella 1) e non sono presenti anomalie citogenetiche clonali

- Per i pazienti con emocromo normale o BMF lieve e senza anomalie citogenetiche del midollo clonale, la conta ematica periferica e la conta differenziale dei globuli bianchi devono essere riviste ogni 3-4 mesi.
- Considerare una biopsia del midollo osseo e aspirare con citogenetica ogni anno.

Conta ematica periferica stabile nel *range* di BMF da normale a lieve (Tabella 1) e sono presenti anomalie citogenetiche clonali

- La conta ematica e i risultati fisici devono essere riesaminati ogni tre mesi per i pazienti con un'anomalia citogenetica del midollo clonale (in assenza di MDS morfologica) insieme a conte ematiche normali o leggermente basse, ma stabili.
- L'esame del midollo osseo deve essere eseguito ogni 3-6 mesi per valutare se lo stato del paziente è stabile o cambia.
- Rivedere i piani appropriati per il trapianto di cellule ematopoietiche.

Conta ematica periferica in calo o in aumento

- I pazienti con emocromo che cambia progressivamente senza una causa sottostante clinicamente evidente (ad es. Risposta transitoria a un'infezione acuta o soppressione secondaria a farmaci) richiedono una valutazione immediata mediante biopsia del midollo osseo e aspirato con citogenetica.
- L'aumento della conta ematica periferica può essere dovuto allo sviluppo di MDS o AML (che richiede la discussione di trapianto urgente) o, raramente, alla reversione di una mutazione della linea

germinale in una cellula staminale chiamata mosaicismo delle cellule staminali somatiche, che ripopola il midollo con normali celle (vedere Capitolo 2). Tali pazienti richiedono uno stretto monitoraggio continuo, inclusi emocromo ogni 1-2 mesi e un esame del midollo osseo ogni 3-6 mesi.

- Discutere e preparare piani appropriati per l'intervento di HCT poiché la progressione clonale avversa o il peggioramento del BMF possono evolversi rapidamente.

Anomalie clonali

Il midollo osseo dei pazienti con AF può presentare displasia, come desincronia nucleare/citoplasmatica, megacariociti ipolobati e cellule eritroidi binucleate. Queste caratteristiche sono difficili da distinguere dalle forme più vere di MDS e la diagnosi precisa determina la necessità e il tipo di trattamento. La presenza di displasia non è necessariamente un presagio di MDS e AML; pertanto, è importante che i pazienti affetti da AF effettuino un esame del midollo osseo di base alla diagnosi e regolari analisi citogenetiche del midollo osseo per il follow-up. L'esame del midollo osseo (che include l'aspirazione, la biopsia e l'analisi citogenetica come descritto nel Capitolo 2) deve essere eseguito da un ematopatologo esperto al momento della diagnosi e in un successivo esame del midollo in serie ogni anno. Lo scopo dell'esame midollare seriale e dell'analisi citogenetica è identificare l'evoluzione clonale in MDS o AML nel contesto delle modifiche della conta ematica periferica o dei risultati dell'esame fisico. I risultati delle analisi citogenetiche dei pazienti con AF hanno rivelato diversi tipi e frequenze di cloni. Una prima analisi dell'*International Fanconi Anemia Registry* (IFAR) ha rilevato che il rischio di sviluppare MDS o AML entro tre anni dall'osservazione di un clone era di circa 1 su 3 (35%), mentre il rischio per i pazienti senza un clone era 1 in 30 (3%) [8]. In un'altra coorte, i cloni sono stati notati per scomparire permanentemente o riapparire in valutazioni midollari seriali [9]. Il guadagno di 1q (1qG) e / o 3q (3qG) e la perdita di 7 (7L) costituiscono la maggior parte delle anomalie clonali osservate nelle cellule di pazienti con AF [10-13]. Il ruolo prognostico di 3qG nel predire la progressione a MDS o AML è stato segnalato per la prima volta in 18 pazienti in cui il rischio a tre anni di MDS/AML era di 9 su 10 (90%), rispetto a 1 su 10 (10%) per i pazienti senza aberrazioni nel cromosoma 3 [13]. In altri studi, il ruolo prognostico di un 3qG è stato più difficile da stabilire. Ad esempio, in uno studio su 119 pazienti con AF, il 32% presentava aberrazioni clonali e 20 su 119 avevano 3qG [14], sebbene il potere prognostico di 3qG non potesse essere valutato perché l'aberrazione cromosomica si è verificata contemporaneamente alla diagnosi di MDS [14]. Vundinti et al. hanno mostrato che 10 pazienti con AF senza aberrazioni 3q sono progrediti in MDS o LMA e cinque di questi pazienti hanno sviluppato altri cloni [15]. Mehta et al. hanno mostrato che quattro dei 64 pazienti con AF senza MDS e sei dei 13 con MDS/LMA avevano 3qG, ma non è stata identificata alcuna associazione significativa tra 3qG e rischio di MDS/LMA [10]. I risultati di questi studi indicano che 3qG è un'anomalia cromosomica comune nell' AF e può essere associata a MDS

e/o AML, sebbene il suo significato prognostico non sia del tutto chiaro, in particolare quando si verifica in isolamento e per l'analisi vengono utilizzate diverse metodologie citogenetiche. Simile alla popolazione non affetta da AF, la comparsa della monosomia 7 e della maggior parte delle delezioni 7q (7L) è generalmente associata a una prognosi sfavorevole e ad alto rischio di sviluppare MDS o LMA, mentre la trisomia di 1q non ha dimostrato di associarsi in modo convincente alla prognosi. Tuttavia, sono necessari studi prospettici longitudinali su un numero maggiore di pazienti per chiarire il ruolo prognostico di tipi specifici di cloni e combinazioni di aberrazioni. I medici devono essere cauti e valutare la letteratura più recente quando trattano un paziente che ha un clone ma non ha altre anomalie della conta ematica o alterazioni mielodisplastiche nel midollo. Nonostante la presenza di un clone, alcuni pazienti possono avere un'emopoiesi stabile e possibilmente una prognosi a lungo termine relativamente favorevole. Gli esami regolari del midollo prima delle modifiche dell'emocromo offrono la migliore opportunità per diagnosticare la progressione del midollo e il tempo per discutere le opzioni di trattamento. L'interpretazione di specifiche anomalie cromosomiche indicative di progressione clonale a MDS e AML è discussa in dettaglio nel Capitolo 2. La decisione su come procedere dovrebbe essere presa dal paziente e dalla sua famiglia in discussione con un medico specialista AF.

Linee guida per il trattamento dei pazienti con sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide acuta. Non esiste una terapia standard per i pazienti AF con MDS o AML. Le opzioni di trattamento includono HCT con o senza precedente chemioterapia di induzione e studi di fase I/II per MDS o AML. Il trattamento chemioterapico dovrebbe essere intrapreso da centri esperti con AF. Poiché la chemioterapia può causare mielosoppressione grave, prolungata o persino irreversibile nei pazienti con AF, devono essere presi in considerazione piani di riserva per il potenziale salvataggio delle cellule staminali. Se i pazienti hanno MDS o LMA al momento della diagnosi con AF, la chemioterapia a bassa intensità può essere utilizzata per preparare i pazienti al trapianto. Rapporti pubblicati dei regimi chemioterapici per la LMA nei pazienti con AF sono scarsi e limitati dalla mancanza di follow-up longitudinale. Non è chiaro se la chemioterapia prima del trapianto migliori o peggiori i risultati [16].

Opzioni di trattamento per trasfusioni da insufficienza di midollo osseo

Trasfusioni

L'insorgenza dell'anemia nei pazienti con AF è insidiosa. I livelli di emoglobina devono essere monitorati attentamente, almeno ogni 3-4 mesi dalla diagnosi, in modo che il trattamento possa essere istituito prima che sia necessaria la trasfusione di globuli rossi concentrati. Il trattamento dell'anemia deve essere preso in considerazione quando il livello di emoglobina del paziente scende

costantemente al di sotto di 8 g/dL o il paziente ha altre malattie cardiache o polmonari che richiedono un'emoglobina più elevata. L'uso delle trasfusioni deve essere ridotto al minimo, in particolare se l'obiettivo del trattamento è l'HCT. Tutti i pazienti affetti da AF dovrebbero ricevere globuli rossi che sono stati filtrati per esaurire i leucociti e ridurre il rischio di infezione da citomegalovirus (CMV). Alcuni centri utilizzano solo globuli rossi negativi per CMV, mentre la maggior parte accetta l'esaurimento dei leucociti come un'alternativa altrettanto efficace ai prodotti CMV negativi. Gli emoderivati irradiati devono essere utilizzati per evitare la malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) associata alla trasfusione, in particolare se si prende in considerazione il trapianto. La corrispondenza estesa dell'antigene dei globuli rossi trasfusi può essere importante per i pazienti di alcuni gruppi razziali per i quali si riscontra più comunemente una mancata corrispondenza antigenica minore. I pazienti non devono ricevere trasfusioni di sangue da familiari parenti a causa del rischio di sviluppare alloimmunizzazione che aumenterebbe il rischio di rigetto del trapianto dopo HCT. Il sangue proveniente da donatori designati non correlati non offre alcun aumento della sicurezza trasfusionale e può ritardare la trasfusione necessaria.

Trapianto di cellule ematopoietiche

L'unica opzione curativa per l'insufficienza del midollo osseo (BMF) nei pazienti con AF è un trapianto di cellule ematopoietiche (HCT). Gli esiti di sopravvivenza a seguito di HCT sono migliorati significativamente per i pazienti con AF principalmente a causa del precoce invio di HCT prima dell'inizio di MDS e / o AML, perfezionamenti nei piani di trattamento e abbinamento HLA tra il paziente e il donatore, e una migliore assistenza di supporto prima, durante e dopo HCT.

Recenti progressi nel trapianto di cellule ematopoietiche

Dagli studi istituzionali e anagrafici effettuati fino ad oggi, si sono verificati sei sviluppi recenti:

- I tassi di sopravvivenza dopo HCT continuano a migliorare, in particolare per i pazienti sottoposti a trapianto da donatore alternativo.
- Il trapianto da donatori correlati e non correlati ha risultati simili.
- Il trapianto senza radiazioni può avere successo per i pazienti con AF.
- Le radiazioni durante il trapianto sono chiaramente associate ad un aumento del rischio di cancro successivo in una serie più ampia di persone senza AF. Sono necessari ulteriori studi per determinare se le radiazioni o un protocollo di condizionamento privo di radiazioni aumenta il rischio di cancro nei pazienti con AF.

- Per i pazienti senza un donatore correlato 10/10 o 9/10 abbinato, 10/10 o 9/10 abbinato donatore adulto non imparentato e sangue del cordone ombelicale corrispondente 10-8/10 (o forse meno) (UCB) sono associati a buoni risultati.
- Il trapianto aploidentico può avere successo nei pazienti affetti da AF senza altra opzione di donazione.
- Nei pazienti trapiantati con AF, lo sviluppo di GvHD cronica o acuta aumenta il rischio di cancro successivo.

Trapianto di cellule ematopoietiche da donatore fratello

In passato, ai pazienti affetti da AF con un antigene leucocitario umano (HLA) identico al fratello donatore veniva somministrata irradiazione totale del corpo (TBI) a campo limitato; tuttavia, oggi con l'uso di regimi di condizionamento contenenti fludarabina (FLU), il trauma cranico viene utilizzato molto meno spesso per i pazienti affetti da AF con BMF che hanno donatori fratelli HLA-compatibili [17]. Bonfim et al. hanno riferito che 85 pazienti con AF (età mediana 9 anni, range 3-34 anni) e un donatore di pari livello sono stati trapiantati utilizzando un regime privo di radiazioni [18]. Il trattamento consisteva in immunosoppressione con ciclofosfamide (CY) (15 mg/kg x 4 giorni; dose totale di 60 mg/kg) insieme a metotrexato (MTX) e ciclosporina (CSA) per prevenire la GvHD. Il tasso di sopravvivenza a cinque anni per tutti i pazienti era di circa l'85% e il 96% tra i 48 pazienti che avevano meno di 10 anni al momento dell'HCT.

L'esaurimento delle cellule T riduce il rischio di malattia del trapianto contro l'ospite

Un gruppo del Minnesota ha riferito che l'esaurimento delle cellule T del midollo osseo in donatori fratelli ha ridotto il rischio di GvHD [19]. In questo rapporto, i pazienti sono stati condizionati con CY (5 mg/kg per 4 giorni; 20 mg/kg dose totale), FLU (35 mg/m² x 5 giorni; dose totale 175 mg/m²) e globulina antimociti (ATG) (30 mg/kg x 5 giorni; dose totale 150 mg/kg) seguita dall'infusione di midollo impoverito di cellule T con CSA e metilprednisolone o micofenolato mofetile (MMF) per prevenire la GvHD. Dei 23 pazienti (età media 8,5 anni; da 3,2 a 43,3 anni) inclusi nello studio, il 92% è sopravvissuto almeno cinque anni [19]. Questi risultati indicano che, quando possibile, la deplezione dei linfociti T dovrebbe essere utilizzata per ridurre il rischio di GvHD.

Trapianto di cellule ematopoietiche da donatore non correlato

La maggior parte dei pazienti affetti da AF non ha un fratello donatore non affetto identico a HLA, quindi è necessario esplorare tipi alternativi di donatori. I due tipi di donatori più comuni sono i volontari adulti registrati presso organizzazioni come il *National Marrow Donor Program* (NMDP) e il sangue cordonale non correlato (UCB) ottenuto dalla placenta dopo la nascita di un bambino.

Recentemente, è stato esplorato anche l'uso di donatori aploidentici come fonte di donatori alternativi. I risultati di HCT sono stati riportati dal gruppo del Minnesota su 48 pazienti con AF (con un range di 1,7-34,3 anni) con anemia aplastica o MDS che hanno ricevuto FLU, CY, ATG e TBI a basso dosaggio (300 cGy) seguiti da cellule T midollo osseo impoverito 7-8/8 HLA-compatibile (32 pazienti) o da UCB HLA-non compatibile (16 pazienti) se un donatore non imparentato non era disponibile [20]. In questo studio, i riceventi di midollo osseo trapiantato a una mediana di 11 giorni (che va da 9-23 giorni); al contrario, solo l'88% dei riceventi di sangue del cordone ombelicale si è innestato in una mediana di 19 giorni (che va da 10 a 40 giorni). L'incidenza di GvHD acuta e cronica era bassa (12% e 6%, rispettivamente), con esiti simili nei pazienti trapiantati con midollo osseo e UCB. La sopravvivenza globale per l'intera coorte è stata del 78% a una mediana di 2,9 anni (compresa tra 0,6 e 6,3 anni). Tuttavia, i pazienti senza una precedente storia di infezione opportunistica o trasfusioni avevano una probabilità di sopravvivenza del 92% a cinque anni [20].

Nel 2017, un gruppo del Cincinnati ha riportato i risultati di uno studio multistituzionale in cui è stato testato un regime di condizionamento privo di radiazioni, sostituendo il TBI con busulfan (BU) per i pazienti sottoposti a HCT da donatore alternativo, compresi i trapianti aploidentici. Quarantacinque pazienti (età mediana 8,2 anni, range 4,3-44 anni), con anemia aplastica e/o MDS, hanno ricevuto FLU, CY e ATG in combinazione con BU seguita da trapianto di cellule staminali del sangue periferiche impoverite di cellule T. Tutti i pazienti tranne uno si sono innestati in una mediana di nove giorni (range 7-15). L'incidenza di GvHD acuta era bassa al 7%. Tre pazienti hanno sviluppato GvHD cronica limitata e nessuno ha sviluppato GvHD cronica estesa. Il tempo mediano di follow-up è stato di 41 mesi e la sopravvivenza globale a tre anni è stata dell'80%. Tutti i 19 pazienti di età inferiore ai 10 anni che sono stati trapiantati per grave insufficienza midollare e con una dose inferiore di BU sono sopravvissuti [21]. Questo gruppo di ricercatori sta ora testando un approccio studiato per il rischio all'uso del trapianto senza radiazioni somministrando dosi inferiori di BU a quelli con aplasia e dosi più elevate a quelli con MDS o LMA. I costi di donatori indipendenti e HCT di sangue cordonale sono proibitivi in molti paesi; pertanto, l'uso di donatori aploidentici è stato esplorato come opzione di donazione alternativa. I risultati sono migliorati notevolmente per il donatore alternativo HCT con l'uso della ciclofosfamide (CY) post-HCT (PT) per la profilassi della GvHD, una strategia che solleva sfide specifiche nei pazienti con AF sensibili al CY. Nel 2017 Bonfim et al. riferito sui risultati di questo approccio in 30 pazienti con AF dopo un regime preparativo di FLU, TBI (200-300 cGy) e CY con o senza ATG [22]. Tutti i pazienti hanno ricevuto PT-CY (25 mg/kg/ die x 2 dosi) seguito da CSA e MMF. Tutti i pazienti innestati nel sottogruppo di pazienti che non hanno ricevuto ATG (n = 14), ma il loro decorso di HCT era complicato da alti tassi di acuta e cronica GvHD e solo 8 pazienti sono sopravvissuti al momento della segnalazione. Nel sottogruppo che ha ricevuto ATG

(n = 16), 14 pazienti avevano attecchimento prolungato, i tassi di GvHD grave erano inferiori e 13 i pazienti sono vivi. La sopravvivenza globale a un anno per l'intera coorte è stata del 73%. Questi dati servono a dimostrare che il trapianto aploidentico da donatore con PT-CY è fattibile per pazienti affetti da AF senza un donatore abbinato correlato o non correlato; tuttavia, i trapianti aploidentici offrono ancora sfide [22] e dovrebbero essere presi in considerazione nei pazienti con AF solo se non ci sono altre alternative. Nel 2018, un gruppo del Minnesota ha confrontato i risultati di HCT donatore fratello (MSD) compatibile con HLA (n = 17) e donatore alternativo HCT (n = 57) eseguiti in pazienti con AF che avevano anemia aplastica grave tra il 2001 e il 2016 [23]. La sopravvivenza globale a 5 anni fu del 94% per MSD-HCT contro l'86% dei donatori alternativi HCT; l'attecchimento dei neutrofili fu del 100% contro il 95% e il recupero delle piastrine fu del 100% contro l'89%. GvHD acuto fu del 6% contro il 12%, un forte GvHD acuto fu del 6% contro il 4% e un GvHD cronico fu dello 0% contro il 7%, senza differenze statisticamente significative rilevate dal tipo di trapianto. Questi dati dimostrano che un donatore alternativo HCT dovrebbe essere preso in considerazione quando un paziente è prossimo ad una dipendenza dalle trasfusioni, simile alla tempistica per MSD-HCT nei pazienti con AF associata BMF.

Indicazioni per il trapianto di cellule ematopoietiche di fratelli e / o donatori alternativi

I criteri di ammissibilità da considerare per HCT fratello o donatore alternativo sono i seguenti:

- Anemia aplastica (emoglobina (Hgb) <8 g / dL o conta assoluta dei neutrofili (ANC) <500/ μ L o conta piastrinica <20.000/ μ L)
- MDS o AML
- Anomalie citogenetiche complesse progressive note per essere associate a malignità
- Assenza di infezioni attive
- Donatore disponibile

Ordine di priorità:

- Fratello con corrispondenza allelica HLA 10/10 (seguito da 9/10)
- HLA 10/10 (seguito da 9/10) parente con corrispondenza allelica diverso dal fratello
- HLA 10/10 (seguito da 9/10) volontario adulto non imparentato con corrispondenza allelica
- UCB corrispondente all'antigene HLA 10-8 / 10

Indicazioni per il trapianto di cellule ematopoietiche

Con risultati simili, le indicazioni per HCT donatore alternativo sono le stesse indicazioni per HCT donatore fratello. I pazienti con un rischio eccezionale di mortalità correlata a HCT (Es., Pazienti con grave disfunzione d'organo, coloro che hanno 35 anni o più e quelli con tumori maligni preesistenti o infezioni sistemiche pericolose per la vita) possono prendere in considerazione prima opzioni di trattamento alternative, come l'uso di androgeni. I pazienti con AF che sviluppano citopenie

persistenti e gravi o evidenza di MDS o AML dovrebbero essere considerati per l'HCT a condizione che il paziente non sia troppo anziano e abbia una funzione organica adeguata. È in corso un'indagine clinica per determinare se un HCT eseguito in precedenza possa essere preso in considerazione per i pazienti con mutazioni genetiche specifiche che sono ritenuti particolarmente ad alto rischio di rapida progressione verso MDS o AML e che potrebbero dover affrontare tempi di sopravvivenza notevolmente ridotti (p. Es., BRCA-correlato mutazioni genetiche) [24].

Malattia del trapianto contro l'ospite

La malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) si verifica quando il sistema immunitario trapiantato del donatore riconosce il paziente come “estraneo” e cerca di respingere i tessuti estranei. Questa malattia a volte si verifica dopo l'HCT perché il sistema immunitario del donatore viene trapiantato insieme alle cellule staminali ematopoietiche (HSC) del donatore, che sono responsabili del recupero del midollo e della ricostituzione delle cellule del sangue. Mentre la GvHD può verificarsi in qualsiasi paziente sottoposto a un HCT allogenico, la malattia tende ad essere più comune e grave nei riceventi di donatori non corrispondenti. I segni e sintomi dei due tipi di GvHD (acuta e cronica) sono descritti in dettaglio nella Tabella 2. La malattia del trapianto contro l'ospite può verificarsi indipendentemente dall'approccio profilattico utilizzato. Più grave è la GvHD (ad esempio, malattia di grado 3-4), maggiore è il rischio di morte, principalmente a causa di infezione. Se si verifica GvHD, il trattamento di prima linea tipico è uno steroide (metilprednisolone).

Tabella 2. Segni e sintomi di GvHD acuta e cronica.

Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD)	
GvHD Acuto	GvHD Cronico
Eruzione cutanea (formazione di vesciche con malattia più grave); nausea persistente; diarrea; ittero	Eruzione cutanea, decolorazione e perdita di capelli, secchezza delle fauci, carie dentaria, secchezza degli occhi Piaghe in bocca, mugugno, unghie increspate o fragili, mancanza di respiro, intolleranza all'esercizio fisico, anoressia, perdita di peso, rigidità delle articolazioni

Infezioni

L'infezione a seguito di HCT può essere una complicanza importante per i pazienti affetti da AF a causa della loro sensibilità unica alla chemioradioterapia e, in alcuni casi, al lungo periodo di neutropenia prima dell'HCT per alcuni pazienti. I regimi antibiotici profilattici sono comunemente usati dopo HCT per ridurre il rischio di infezione. La maggior parte dei pazienti viene trattata con trimetoprim/sulfametossazolo (Bactrim) per un anno dopo il trapianto e altri farmaci antibatterici e antifungini almeno fino al giorno 100 dopo HCT. La durata della terapia profilattica per prevenire

l'infezione dipende dal grado di immunosoppressione, dal livello assoluto dei linfociti T CD4 del paziente, dallo sviluppo di GvHD acuta o cronica e dalla precedente storia di complicanze infettive del paziente.

Assistenza di follow-up a lungo termine per cellule ematopoietiche

Il follow-up a lungo termine dopo HCT per i pazienti con AF deve essere considerato come una parte indispensabile delle cure mediche di routine. Linee guida per l'assistenza a lungo termine dei sopravvissuti al cancro infantile sono state sviluppate dal *Children's Oncology Group* [25]. Inoltre, *l'American Society of Blood and Marrow Transplantation*, *l'European Group for Blood and Marrow Transplantation* e il *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* hanno recentemente sviluppato raccomandazioni congiunte [26] che includono lo screening suggerito e le pratiche preventive per i sopravvissuti adulti di HCT. Molte di queste raccomandazioni si applicano anche ai pazienti con AF che sono stati sottoposti a HCT. Tutti i pazienti trattati con HCT, compresi quelli con AF, sono soggetti a complicazioni di salute note come "effetti tardivi" che possono svilupparsi molto tempo dopo il trapianto. Questi effetti includono fallimento tardivo dell'innesto, GvHD acuta e cronica ricorrente e gli effetti di una terapia steroidea prolungata come ipertensione, iperglicemia e necrosi ossea asettica (perdita ossea principalmente nelle articolazioni dell'anca, del ginocchio e della spalla). Altri effetti tardivi dell'HCT come la bassa statura e la sterilità non sono stati valutati formalmente nei pazienti con AF poiché questi sono problemi preesistenti nella maggior parte dei pazienti con AF. Gli effetti tardivi del trapianto possono avere un impatto negativo sulla salute fisica e mentale del paziente, sulla qualità della vita, sulla crescita, sullo sviluppo, sull'istruzione e sull'occupazione (Tabella 3). Pertanto, lo sviluppo di effetti tardivi deve essere valutato su base continuativa [27-36].

Tabella 3. Possibili effetti avversi a lungo termine e loro cause nei pazienti con AF.

Organo o sistema interessato	Effetti collaterali	Cause
Generali	Bassa statura	FA, HCT
	Cancro primario o secondario	FA, HACT, GvHD
Pelle	Pigmentazione	FA, GvHD
	Secchezza	FA, GvHD
	Ispessimento	FA, GvHD
Sistema nervoso centrale	Effetti collaterali delle radiazioni	HCT
Occhi	Cataratta	HCT
	Occhi secchi (Sindrome di Sicca o Sjögren)	GvHD
	Retinite	HCT
Orecchie, naso, gola	Sinusite cronica	GvHD
	Perdita dell'udito	FA, HCT
	Secchezza delle labbra (sindrome di Sicca, o Sjögren)	GvHD
Organo o sistema interessato	Effetti collaterali	Cause
Cuore	Anomalie congenite	FA
	Sovraccarico di ferro	Trasfusioni

Polmoni	Effetti collaterali di HCT	HCT, GvHD
Fegato	Malattia epatica cronica (transaminite o colestasi)	HCT, GvHD
	Sovraccarico di ferro	Trattamento FA o HCT (trasfusioni)
Reni e sistema genito-urinario	Anomalie congenite	FA
	Insufficienza renale cronica	HCT
Tratto GI	Anomalie congenite	FA
	Mancata crescita	FA, GvHD
	Problemi funzionali (ad es. Malassorbimento)	FA, GvHD
Endocrino	Diabete	FA, GvHD
	Ipotiroidismo	FA, HCT
Gonadico	Mascolinizzazione (virilizzazione)	Androgens
	Infertilità	FA, HCT
	Menopausa precoce	FA, HCT
Muscoloscheletrico	Anomalie della mano e del braccio	FA
	Displasia dell'anca	FA
Psicologico	Problemi psicosociali (ad es. Ansia, depressione)	FA, HCT, GvHD

Considerazioni pratiche per l'assistenza di follow-up a lungo termine

Le linee guida generali per il follow-up a lungo termine dei pazienti con AF a partire da un anno dopo l'HCT sono delineate nella Tabella 4 [27, 37-39]. I piani di assistenza a lungo termine dovrebbero essere adattati alle esigenze specifiche di ogni singolo paziente con AF sotto la supervisione di un team di assistenza a lungo termine composto dal medico HCT, dall'ematologo primario e da un team multidisciplinare di specialisti.

Tabella 4. Linee guida generali per il follow-up a lungo termine post-HCT per i pazienti con AF.

	1 anno	2 anni	3 anni	4 anni	5 anni	annuale
Controlli regolari, inclusi anamnesi del paziente ed esame fisico	X	X	X	X	X	X
EMATOLOGIA						
Emocromo completo	X	X	X	X	X	X

	1 anno	2 anni	3 anni	4 anni	5 anni	annuale
Aspirazione del midollo osseo; Test del chimerismo; Studi di citogenetica	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	
Misurare i livelli di ferritina e ferro Eseguire T2 * MRI se i livelli di ferritina sono alti	Se clinicamente indicato	Ripetere se il test precedente era anomalo	Ripetere se il test precedente era anomalo	Ripetere se il test precedente era anomalo	Ripetere se il test precedente era anomalo	
IMMUNOLOGIA						
Valuta il fenotipo e la funzione immunitaria	X	Ripetere se il test precedente era anomalo	Ripetere se il test precedente era anomalo			
Misura i livelli di immunoglobuline G, A e M	X	Ripetere se il test precedente era anomalo	Ripetere se il test precedente era anomalo	Ripetere se il test precedente era anomalo	Ripetere se il test precedente era anomalo	
Somministrare immunizzazioni (incluso il vaccino HPV)	X	Come da programma				Amministrare il sostenitore secondo necessità
CARDIACA						
Misurare il profilo lipidico a digiuno (livelli di colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi)	X	Ripetere se il test precedente era anomalo	X	Ripetere se il test precedente era anomalo	X	Ripetere se il test precedente era anomalo
EKG	X	Ripetere se il test precedente era anomalo	Ripetere se il test precedente era anomalo	Ripetere se il test precedente era anomalo	X	Ripetere se il test precedente era anomalo
Ecocardiogramma	X	Ripetere se il test precedente era anomalo	Ripetere se il test precedente era anomalo	Ripetere se il test precedente era anomalo	X	Ripetere se il test precedente era anomalo
POLMONARE						
Eseguire test di funzionalità polmonare per escludere malattie ostruttive o	X	Ripetere se il test precedente era anomalo	Ripetere se il test precedente era anomalo	Ripetere se il test precedente era anomalo	X	
EPATICO						
Misura il pannello della funzionalità epatica	X	X	X	X	X	X
Se i valori del pannello di funzionalità epatica sono alti, considerare la necessità di una biopsia epatica	Solo se il test precedente era anomalo					
Misurare i livelli di ferritina e ferro Eseguire T2 * MRI se i livelli di ferritina sono alti	Se clinicamente indicato	Ripetere se il test precedente era anomalo	Ripetere se il test precedente era anomalo	Ripetere se il test precedente era anomalo	Ripetere se il test precedente era anomalo	

	1 anno	2 anni	3 anni	4 anni	5 anni	annuale
RENALE						
Misura i livelli di elettroliti, BUN e creatinina nelle urine	X	X	X	X	X	X
Analisi urine	X		X		X	
ENDOCRINO E METABOLISMO						
Eseguire un test di tolleranza al glucosio orale (OGTT)	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato
Misurare livelli di TSH e FT4	X	X	X	X	X	X
Misurare i livelli di FSH e LH in pazienti di età inferiore a 10 anni Misurare i livelli di estradiolo in pazienti di sesso femminile di età superiore a 10 anni Misurare i livelli di testosterone in pazienti di sesso maschile di età superiore a 11 anni	X	X	X	X	X	Se necessario
Misurare i livelli di IGF-1 e IGFBP-3 in pazienti di età inferiore ai 18 anni	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	
Misura i livelli di 25-OH vitamina D e calcio	X	X	X	X	X	X
Valutare l'età ossea nei pazienti da 5 a 18 anni	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	
Scansione DXA (con regolazione in altezza)	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato
CRESCITA E SVILUPPO						
Traccia l'altezza e il peso del paziente su un grafico di crescita	X	X	X	X	X	X
Valutazione neuropsicologica	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	
TESTA E COLLO						
Valutazione oftalmologica	X	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se necessario
Screening per i tumori della testa e del collo (eseguito da uno specialista della testa e del collo)	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi
Valutazione udito	X		Se necessario		Se necessario	
Valutazione dentaria biennale	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi

	1 anno	2 anni	3 anni	4 anni	5 anni	annuale
GINECOLOGICO						
Valutazione ginecologica generale e screening del cancro in pazienti di sesso femminile di età superiore a 13 anni	X	X	X	X	X	X
DERMATOLOGICO						
Valutazione dei nevi e controllo dei tumori della pelle	X	X	X	X	X	X
Test per escludere la GvHD della pelle	X	X	X	X	X	X

Trattamenti alternativi per l'insufficienza del midollo osseo

Se la conta ematica scende a livelli gravi (Tabella 1) e la cura con HCT non è possibile o preferibile, terapie alternative possono mantenere la conta ematica e la qualità della vita nei pazienti con AF.

Androgeni

Gli androgeni sintetici, come oxymetholone e danazol, sono stati usati per trattare le citopenie nei pazienti con AF da più di 50 anni. Gli androgeni colpiscono principalmente i globuli rossi e le piastrine, ma possono anche migliorare la conta dei neutrofili [40, 41]. Più della metà dei pazienti con AF trattati con androgeni risponderà almeno transitoriamente, sebbene un sottogruppo di pazienti che inizialmente risponde possa diventare refrattario nel tempo. Ben il 10-20% dei pazienti che ricevono una terapia androgenica continua a basso dosaggio non può mai richiedere un HCT, a meno che non si sviluppino MDS e / o LMA. Pertanto, il trattamento con androgeni può ritardare un trapianto per mesi e persino anni in pazienti responsivi [42]. Il trattamento con androgeni utilizzato per ritardare l'HCT può essere associato ai seguenti rischi e complicanze:

- Gli androgeni non impediscono la progressione a MDS / AML
 - Gli androgeni possono aumentare la possibilità di problemi al fegato o altri, che possono complicare HCT
 - L'uso di androgeni può aumentare l'età in cui i pazienti con AF vengono sottoposti a HCT
 - I pazienti possono aver acquisito infezioni virali, che possono essere problematiche durante l'HCT
- I pazienti a cui sono stati prescritti androgeni devono essere monitorati prospetticamente per anomalie nei test di funzionalità epatica (LFT) e sviluppo di tumori epatici. Gli LFT ematici dovrebbero essere eseguiti ogni 3-6 mesi e un'ecografia epatica dovrebbe essere eseguita ogni 6-12 mesi. Se i livelli di

transaminasi epatiche aumentano fino a 3-5 volte al di sopra del normale, la dose di androgeni deve essere ridotta fino a quando gli esami del sangue migliorano. Gli adenomi epatici associati agli androgeni (tumori benigni) possono svilupparsi con il trattamento a lungo termine e sono principalmente dovuti alle tossicità epatiche cellulari dei 17 androgeni alfa-alchilati. Gli adenomi epatici possono risolversi dopo l'interruzione degli androgeni, ma alcuni possono persistere per anni dopo la fine della terapia androgenica. Gli adenomi epatici non sono una controindicazione per l'HCT. Se i test di screening sollevano una preoccupazione per il carcinoma epatocellulare, deve essere presa in considerazione una biopsia epatica utilizzando una tecnica appropriata al rischio di sanguinamento del paziente. Anche senza fattori di rischio aggiuntivi, la trasformazione maligna di adenomi epatici inizialmente benigni può verificarsi dopo anni di trattamento con androgeni [43].

Oxymetholone

L'androgeno più comunemente usato dal 1961 è l'oxymetholone [40, 41]. La dose iniziale di oxymetholone è in genere ~ 2 mg / kg / die, ma possono essere necessarie dosi fino a 5 mg / kg / die. La maggior parte dei pazienti che risponderà alla terapia lo farà entro tre o quattro mesi con una stabilizzazione della conta in calo o un aumento della conta dell'emoglobina o delle piastrine. Se si verifica una risposta, la strategia generale è quella di ridurre lentamente la dose giornaliera di oxymetholone con decrementi del 10-20% ogni tre o quattro mesi fino a ottenere la dose efficace più bassa con effetti collaterali minimi. Col tempo, gli effetti collaterali della crescita lineare accelerata (in ultima analisi, con la chiusura prematura delle piastre di crescita) e l'aumento di peso riducono efficacemente la dose dell'individuo per chilogrammo di peso corporeo; pertanto, la dose del paziente per chilogrammo di peso corporeo deve essere ricalcolata prima di apportare modifiche alla dose.

Il paziente (sia maschio che femmina) e la famiglia devono essere informati sui possibili effetti collaterali dell'oxymetholone. Deve essere fatto ogni sforzo per ridurre al minimo gli effetti collaterali riducendo gradualmente la dose alla dose minima efficace, quando possibile. Il trattamento aggressivo dell'acne delle lesioni del viso e della schiena può rendere il trattamento più tollerabile. La discussione sugli effetti collaterali mascolinizzanti, come l'oscuramento dei capelli e lo sviluppo su labbra/inguine/ascelle e l'approfondimento della voce, dovrebbe avvenire prima della prescrizione. L'uso a lungo termine di androgeni può portare al restringimento e/o allo sviluppo alterato del testicolo nei maschi a causa della soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadico.

Se non si osserva alcuna risposta dopo tre o quattro mesi, allora, in assenza di altre cause di citopenie come infezioni virali, batteriche o fungine, l'oxymetholone dovrebbe essere interrotto (sebbene ci siano segnalazioni aneddotiche di rari pazienti che rispondono dopo sei o più mesi). La stabilizzazione

dei livelli di emoglobina può essere osservata prima dei miglioramenti nella conta piastrinica; le risposte dei globuli bianchi possono verificarsi in seguito o essere inesistenti.

Danazol

Alcuni rapporti [44-46] in letteratura mostrano che i pazienti affetti da AF sia maschi che femmine possono trarre beneficio dal trattamento con danazol, un androgeno sintetico attenuato che produce meno effetti virilizzanti rispetto all'ossimetolone e può causare meno complicanze epatiche. Un recente studio retrospettivo ha dimostrato l'efficacia del danazol in 7 pazienti su 8 con AF (dose iniziale 3,5-7,7 mg/kg/die), inclusi 3 pazienti (2 femmine e 1 maschio) che sono stati trattati con successo per più di tre anni e 1 paziente (femmina) per più di 10 anni senza manifestare insufficienza midollare progressiva che richiedono il trapianto di cellule staminali [46]. L'efficacia comparativa del danazol rispetto all'oxymetholone per il trattamento dell'insufficienza midollare nei pazienti con AF è sconosciuta. Danazol è stato utilizzato a dosi di 200-800 mg/giorno (3,3-13,3 mg/kg/giorno per una donna di 60 kg) per mesi nelle donne per il trattamento dell'endometriosi ed è ancora usato come profilassi a lungo termine per l'angioedema ereditario a una dose di circa 5 mg/kg/giorno [47].

Metformina

La metformina è un farmaco approvato dalla *Food and Drug Administration* statunitense per il trattamento del diabete mellito che ha mostrato risultati promettenti nel trattamento di problemiematologici nei modelli preclinici di AF. In questi studi, la metformina ha aumentato la conta ematica e protetto le cellule dai danni al DNA [48, 49]. I ricercatori dell'Università di Harvard hanno avviato una sperimentazione clinica di fase I nel 2017 per esplorare se la metformina aumenta la conta ematica nei pazienti con AF. A giugno 2020, lo studio stava ancora reclutando pazienti e i risultati dello studio non erano ancora stati pubblicati.

Quercetina

L'Università del Cincinnati ha avviato una sperimentazione clinica di fase 1 nel 2012 per valutare il profilo di sicurezza della terapia con quercetina orale nei pazienti con AF. Alcuni studi hanno dimostrato che le specie sistemiche reattive dell'ossigeno (ROS) contribuiscono alla fragilità delle cellule progenitrici ematopoietiche [50]. La quercetina, un flavonoide presente in natura che si trova nella frutta e nella verdura, elimina i radicali liberi e ha proprietà antinfiammatorie, antiossidanti e antineoplastiche [51, 52]. L'obiettivo dello studio pilota di fase 1 era determinare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine della somministrazione di quercetina nei pazienti con AF. I punti finali secondari includevano l'identificazione degli effetti della quercetina sulla conta ematica. L'ottimizzazione della dose dallo studio di fase 1 ha portato allo sviluppo di uno studio di

chemioprevenzione della quercetina di fase II che è stato avviato nel 2018 dal gruppo di Cincinnati. L'obiettivo dello studio di fase II è determinare l'efficacia di una dose massima giornaliera di quercetina (4.000 mg / die) nel ridurre i micronuclei buccali come marker surrogato per il danno al DNA e la suscettibilità al carcinoma a cellule squamose nei pazienti con AF post-HCT. A giugno 2020, lo studio di fase II stava ancora reclutando pazienti e i risultati dello studio non erano ancora stati pubblicati.

Citochine

Diverse citochine sono state valutate per la loro capacità di stimolare il midollo osseo debole nei pazienti con AF, ma nessuna si è dimostrata del tutto efficace. Il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) [53] delle citochine e il fattore stimolante le colonie dei granulociti-macrofagi (GM-CSF) [54] possono migliorare la conta dei neutrofili nei pazienti con AF; tuttavia, GM-CSF non è più disponibile per l'uso clinico. Il trattamento con altre citochine non ha mostrato benefici per pazienti con AF. Tuttavia, i nuovi agenti come i farmaci mimetici della trombopoietina vengono testati con cautela in pazienti con AF [55]. Il trattamento con G-CSF può essere preso in considerazione se la neutropenia è associata a infezioni ricorrenti o gravi, in particolare se la conta dei neutrofili è persistentemente inferiore a 500 / mm³ o come ponte a breve termine per il trapianto. Vi è, tuttavia, la preoccupazione che la terapia con citochine stimoli lo sviluppo o la progressione di anomalie citogenetiche. Storicamente, alcuni pazienti hanno anche mostrato miglioramenti nei livelli di emoglobina o conta piastrinica durante il trattamento con G-CSF; questi effetti molto probabilmente sono dovuti al trattamento o alla riduzione delle infezioni. Il follow-up a lungo termine non è stato pubblicato. Il trattamento deve essere generalmente interrotto se la conta dei neutrofili non migliora dopo otto settimane di terapia con G-CSF. Si raccomanda un aspirato di midollo osseo o una biopsia con citogenetica prima di iniziare il trattamento con citochine, dato il rischio di stimolare la crescita di un clone leucemico. Si raccomanda che i pazienti in trattamento con citochine siano monitorati per morfologia e citogenetica del midollo osseo ogni sei mesi. Nell'ambito di un'indicazione clinica convincente per la terapia con citochine, come un'infezione acuta, non ci sono risultati a supporto della sospensione delle citochine da pazienti con anomalie clonali. In questi casi, l'uso di citochine ematopoietiche dovrebbe essere considerato solo in consultazione con esperti nella cura dei pazienti con AF.

Trasfusione di emoderivati

Prima dell'intervento chirurgico possono essere necessarie trasfusioni di globuli rossi o piastrine in pazienti con:

- Anemia e / o trombocitopenia

- Fallimento progressivo del midollo
- Insufficienza midollare che preclude ogni prospettiva di un precoce HCT (a causa della mancanza di un donatore accettabile, grave disfunzione d'organo, comorbidità, situazioni socioeconomiche e / o mancanza di interesse nel perseguire l'HCT come terapia).

Le trasfusioni a lungo termine con globuli rossi e piastrine possono diventare un'ancora di salvezza per i pazienti per i quali non sono disponibili altre opzioni di trattamento. Tuttavia, se l'obiettivo è l'HCT, le trasfusioni dovrebbero essere ridotte al minimo.

Terapia genetica

La terapia genica è stata impiegata per molteplici condizioni con una componente emopoietica, incluse emoglobinopatie [56], leucemia [57], immunodeficienze [58], malattia da accumulo lisosomiale [59] e anemia di Fanconi. I primi studi clinici sulla terapia genica con cellule staminali per l'AF hanno utilizzato retrovirus per fornire i geni FANCA o FANCC. Questo protocollo iniziale, tuttavia, ha portato a nessuna correzione o solo a una correzione transitoria delle cellule ematopoietiche, un'osservazione coerente con la sola complementazione genica funzionale a breve termine [60-63]. Le lezioni apprese da precedenti studi clinici sulla terapia genica e studi preclinici su modelli animali [64-67] hanno portato cumulativamente allo sviluppo di protocolli di sperimentazione clinica migliorati. Il primo studio di terapia genica di successo per pazienti con varianti in FANCA ha dimostrato che il trasferimento genico ematopoietico mediato da lentivirali in cellule staminali ematopoietiche seguito da consegna in pazienti non condizionati ha portato a un attecchimento ed espansione di cellule FANCA corrette per il gene [68]. Studi di laboratorio funzionali hanno anche dimostrato che le cellule normali esprimevano una proteina FANCA funzionale, poiché le cellule erano resistenti agli agenti dannosi per il DNA. È importante sottolineare che fino ad oggi nello studio in corso non sono stati riportati eventi avversi in nessuno dei pazienti. Sono stati inoltre avviati ulteriori studi clinici di terapia genica per pazienti con varianti FANCA. Questi studi stanno affrontando ulteriori sfide con la terapia genica per l'AF, come il ruolo del condizionamento e dell'ottimizzazione della coltura di cellule staminali ematopoietiche *ex vivo*.

Modifica genetica

Anche l'editing genico è all'orizzonte come terapia utile per trattare l'insufficienza del midollo osseo nei pazienti con AF, ma la ricerca è attualmente in fasi pre-cliniche. Una caratteristica chiave di differenziazione tra modifica genetica e terapia genica è la precisa modifica genetica. Gli attuali sistemi di editing genetico includono nucleasi a dito di zinco (ZFN), meganucleasi (MN), nucleasi effettrici simili ad attivatori di trascrizione (TALEN) e il sistema di ripetizioni palindromiche regolarmente interspaziate (CRISPR) / Cas9. Ogni sistema è unico, ma ciascuno condivide la

funzione di legare il DNA e generare una rottura in uno o entrambi i filamenti di DNA. Dopo questa rottura, il DNA può essere riparato attraverso un processo soggetto a errori in cui le estremità del DNA vengono ricollegate. Ad oggi, ZFN, TALEN e CRISPR / Cas9 sono stati utilizzati nella modifica del gene FA in laboratorio [69, 70]; tuttavia, poiché l'editing genetico causa rotture del DNA e le proteine FA sono necessarie per riparare le rotture del DNA [71], questo metodo potrebbe non essere praticabile per i pazienti con AF. Sono necessarie ulteriori ricerche precliniche per determinare se l'editing genico sarà efficace per i pazienti con AF.

Sommario

L'anemia di Fanconi (FA) è una malattia genetica che provoca difetti di riparazione del DNA che influiscono negativamente sulla stabilità delle cellule staminali ematopoietiche (HSC). Ciò si traduce nell'elevata probabilità che i pazienti con AF sviluppino insufficienza midollare (BMF) e/o progressione clonale verso la sindrome mielodisplastica (MDS) o la leucemia mieloide acuta (AML). L'unica cura per la BMF al momento è un trapianto di cellule ematopoietiche (HCT). Le raccomandazioni per il monitoraggio clinico del BMF si basano sulla stabilità delle conte ematiche periferiche e sulle anomalie clonali osservate in esami seriali del midollo osseo. La decisione di utilizzare l'HCT per i pazienti con AF con BMF e/o anomalie clonali, MDS o leucemia deve essere presa in consultazione con un medico specialista AF. I recenti progressi nei protocolli HCT continuano a migliorare i tassi di sopravvivenza. Questi progressi includono, ma non sono limitati a, la conoscenza che l'HCT senza radiazione corporea totale ha successo, l'esaurimento dei linfociti T dovrebbe essere usato quando possibile e che l'HCT da donatori non associati, non imparentati e aploidentici può avere successo per i pazienti senza alcune altre opzioni di donatore. I trapianti in generale, a causa della malattia del trapianto contro l'ospite, i regimi di condizionamento e lunghi periodi di immunosoppressione, conferiscono un aumento del rischio di cancro a esordio precoce. Ciò indica che è imperativo un attento follow-up durante l'assistenza a lungo termine a seguito di HCT. Anche le terapie emergenti come la terapia genica sono promettenti in quanto opzioni curative per BMF nei pazienti con AF e il futuro del trattamento BMF per i pazienti con AF cambierà senza dubbio man mano che la terapia genica e la tecnologia di editing genetico matureranno e l'efficacia sarà stabilita.

Il Fanconi Anemia Research Fund riconosce i seguenti contributi dell'autore alla 5a edizione:

Sezione insufficienza midollare:

Zora R. Rogers, MD *

Sezione trapianto di cellule ematopoietiche:

Margaret L. MacMillan, MD * Stella Davies, MBBS, PhD, MCRP John E. Wagner, MD

Sezione di follow-up a lungo termine:

Eva Guinan, MD *

Farid Boulad, MD

Maria Cancio, MD

Stella Davies, MBBS, PhD, MCRP

Sezione terapia genica:

Mark J. Osborn, PhD * Christen L. Ebens, MD, MPH

** Presidente del Comitato di Sezione*

Riferimenti:

1. Auerbach, A.D., *Fanconi anemia and its diagnosis*. Mutat Res, 2009. 668(1-2): p. 4-10.
2. Parikh, S. and M. Bessler, *Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes*. Curr Opin Pediatr, 2012. 24(1): p. 23-32.
3. Shimamura, A. and B.P. Alter, *Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes*. Blood Rev, 2010. 24(3): p. 101-22.
4. Alter, B.P., *Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001*. Cancer, 2003. 97(2): p. 425-40.
5. Kutler, D.I., et al., *A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR)*. Blood, 2003. 101(4): p. 1249-56.
6. Rosenberg, P.S., M.H. Greene, and B.P. Alter, *Cancer incidence in persons with Fanconi anemia*. Blood, 2003. 101(3): p. 822-6.
7. Huck, K., et al., *Delayed diagnosis and complications of Fanconi anaemia at advanced age--a paradigm*. Br J Haematol, 2006. 133(2): p. 188-97.
8. Butturini, A., et al. *Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi anemia registry study*. Blood, 1994. 85 (5): p. 1650-55.
9. Alter, B.P., et al., *Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome*. Cancer Genet Cytogenet, 2000. 117(2): p. 125-31.
10. Mehta, P.A., et al., *Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome--acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia*. Cancer Genet Cytogenet, 2010. 203(2): p. 180-6.

11. Meyer, S., H. Neitzel, and H. Tonnies, *Chromosomal aberrations associated with clonal evolution and leukemic transformation in fanconi anemia: clinical and biological implications*. Anemia, 2012. 2012: p. 349837.
12. Rochowski, A., et al., *Patients with Fanconi anemia and AML have different cytogenetic clones than de novo cases of AML*. Pediatr Blood Cancer, 2012. 59(5): p. 922-4.
13. Tonnies, H., et al., *Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor*. Blood, 2003. 101(10): p. 3872-4.
14. Cioc, A.M., et al., *Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics*. Am J Clin Pathol, 2010. 133(1): p. 92-100.
15. Vundinti, B.R., S. Korgaonkar, and K. Ghosh, *Incidence of malignancy and clonal chromosomal abnormalities in Fanconi anemia*. Indian J Cancer, 2010. 47(4): p. 397-9.
16. Mitchell, R., et al., *Haematopoietic cell transplantation for acute leukaemia and advanced myelodysplastic syndrome in Fanconi anaemia*. Br J Haematol, 2014. 164(3): p. 384-95.
17. Wagner, J.E., et al., *Hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia*, in *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 5th ed*, K.G. Blume, S.J. Forman, and F.R. Appelbaum, Editors. 2013, Blackwell Publishing, Ltd: Oxford.
18. Bonfim, C., *HLA-matched related bone marrow transplantation in 85 patients with Fanconi anemia: The Brazilian experience using cyclophosphamide 60 mg/kg*. Biol Blood Marrow Transplant, 2012. 18(2): p. S209.
19. Tan, P.L., et al., *Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation*. Pediatr Blood Cancer, 2006. 46(5): p. 630-6.
20. MacMillan, M.L., et al., *Alternative donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia*. Blood, 2015. 125(24): p. 3798-804.
21. Mehta, P.A., et al., *Radiation-free, alternative-donor HCT for Fanconi anemia patients: results from a prospective multi-institutional study*. Blood, 2017. 129(16): p. 2308-15.
22. Bonfim, C., et al., *Haploidentical bone marrow rransplantation with post-transplant cyclophosphamide for children and adolescents with Fanconi anemia*. Biol Blood Marrow Transplant, 2017. 23(2): p. 310-17.
23. Ebens, C.L., et al., *Comparable outcomes after HLA-matched sibling and alternative donor hematopoietic cell transplantation for children with Fanconi anemia and severe aplastic anemia*. Biol Blood Marrow Transplant, 2018. 24(4): p. 765-71.

24. Wagner, J.E., et al., *Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia*. Blood, 2004. 103(8): p. 3226-9.
25. Children's Oncology Group, *Long-term follow-up guidelines for children's cancer survivors*. 2020. Accessed: <http://www-survivorshipguidelines.org>
26. Majhail, N.S., et al., *Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2012. 18: p. 348-71.
27. Anur, P., et al., *Late effects in patients with Fanconi anemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from alternative donors*. Bone Marrow Transplant, 2016. 51(7): p. 938-44.
28. Armenian, S.H., et al., *Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: survivorship and outcomes*. Pediatr Blood Cancer, 2013. 60(6): p. 1063-8.
29. Baker, K.S., et al., *Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study*. Blood, 2007. 109(4): p. 1765-72.
30. Boulad, F., S. Sands, and C. Sklar, *Late complications after bone marrow transplantation in children and adolescents*. Curr Probl Pediatr, 1998. 28(9): p. 273-97.
31. Filipovich, A.H., et al., *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. 11(12): p. 945-56.
32. Leiper, A.D., *Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part II*. Br J Haematol, 2002. 118(1): p. 23-43.
33. Leiper, A.D., *Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part I*. Br J Haematol, 2002. 118(1): p. 3-22.
34. Pulsipher, M.A., et al., *National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-specific long-term follow-up guidelines*. Biol Blood Marrow Transplant, 2012. 18(3): p. 334-47.
35. Rizzo, J.D., et al., *Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2006. 12(2): p. 138-51.
36. Socie, G., et al., *Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation*. Blood, 2003. 101(9): p. 3373-85.

37. Bonfim, C., et al., *Long-term survival, organ function, and malignancy after hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia*. Biol Blood Marrow Transplant, 2016. 22(7): p. 1257-63.
38. Dietz, A.C., et al., *Current knowledge and priorities for future research in late effects after hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes: consensus statement from the second pediatric blood and marrow transplant consortium international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2017. 23(5): p. 726-35.
39. Dietz, A.C., et al., *Late effects screening guidelines after hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes: consensus statement from the second pediatric blood and marrow transplant consortium international conference on late effects after pediatric HCT*. Biol Blood Marrow Transplant, 2017. 23(9): p. 1422-28.
40. Diamond, L.K. and N.T. Shahidi, *Treatment of aplastic anemia in children*. Semin Hematol, 1967. 4(3): p. 278-88.
41. Shahidi, N.T. and L.K. Diamond, *Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases*. N Engl J Med, 1961. 264: p. 953-67.
42. Paustian, L., et al., *Androgen therapy in Fanconi anemia: A retrospective analysis of 30 years in Germany*. Pediatr Hematol Oncol, 2016. 33(1): p. 5-12.
43. Velazquez, I. and B.P. Alter, *Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions*. Am J Hematol, 2004. 77(3): p. 257-67.
44. Basu, S., et al., *Fanconi anemia*. Indian J Pediatr, 1996. 63(3): p. 399-402.
45. Zatterale, A., et al., *Identification and treatment of late onset Fanconi's anemia*. Haematologica, 1995. 80(6): p. 535-8.
46. Scheckenbach, K., et al., *Treatment of the bone marrow failure in Fanconi anemia patients with danazol*. Blood Cells Mol Dis, 2012. 48(2): p. 128-31.
47. Zuraw, B.L., *Clinical practice. Hereditary angioedema*. N Engl J Med, 2008. 359(10): p. 1027-36.
48. Crossan, G.P., *Metformin: treating the cause of Fanconi anemia?* Blood, 2016. 128(24): p. 2748-50.
49. Zhang, Q.S., et al., *Metformin improves defective hematopoiesis and delays tumor formation in Fanconi anemia mice*. Blood, 2016. 128(24): p. 2774-84.
50. Sejas, D.P., et al., *Inflammatory reactive oxygen species-mediated hemopoietic suppression in Fancc-deficient mice*. J Immunol, 2007. 178(8): p. 5277-87.

51. Chen, S.F., et al., *Reappraisal of the anticancer efficacy of quercetin in oral cancer cells*. J Chin Med Assoc, 2013. 76(3): p. 146-52.
52. Kashyap, D., et al., *Fisetin and quercetin: promising flavonoids with chemopreventive potential*. Biomolecules, 2019. 9(5).
53. Rackoff, W.R., et al., *Prolonged administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) to patients with Fanconi anemia: a pilot study*. Blood, 1996. 88(5): p. 1588-93.
54. Guinan, E.C., et al., *Evaluation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of pancytopenia in children with fanconi anemia*. J Pediatr, 1994. 124(1): p. 144-50.
55. Ecsedi, M., et al., *Use of eltrombopag in aplastic anemia in Europe*. Ann Hematol, 2019. 98(6): p. 1341-50.
56. Thompson, A.A., et al., *Gene therapy in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia*. N Engl J Med, 2018. 378(16): p. 1479-93.
57. Maude, S.L., et al., *Tisagenlecleucel in children and young adults with B-Cell lymphoblastic leukemia*. New England Journal of Medicine, 2018. 378(5): p. 439-48.
58. Mamcarz, E., et al., *Lentiviral gene therapy combined with low-dose busulfan in infants with SCID-X1*. N Engl J Med, 2019. 380(16): p. 1525-34.
59. Biffi, A., et al., *Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy*. Science, 2013. 341(6148): p. 1233158.
60. Williams, D.A., J. Croop, and P. Kelly, *Gene therapy in the treatment of Fanconi anemia, a progressive bone marrow failure syndrome*. Curr Opin Mol Ther, 2005. 7(5): p. 461-6.
61. Liu, J.M., et al., *Engraftment of hematopoietic progenitor cells transduced with the Fanconi anemia group C gene (FANCC)*. Hum Gene Ther, 1999. 10(14): p. 2337-46.
62. Walsh, C.E., et al., *A functionally active retrovirus vector for gene therapy in Fanconi anemia group C*. Blood, 1994. 84(2): p. 453-9.
63. Muller, L.U. and D.A. Williams, *Finding the needle in the hay stack: hematopoietic stem cells in Fanconi anemia*. Mutat Res, 2009. 668(1-2): p. 141-9.
64. Galimi, F., et al., *Gene therapy of Fanconi anemia: preclinical efficacy using lentiviral vectors*. Blood, 2002. 100(8): p. 2732-6.
65. Molina-Estevéz, F.J., et al., *Lentiviral-mediated gene therapy in Fanconi anemia-A mice reveals long-term engraftment and continuous turnover of corrected HSCs*. Curr Gene Ther, 2015. 15(6): p. 550-62.
66. Muller, L.U., et al., *Rapid lentiviral transduction preserves the engraftment potential of Fanca(-/-) hematopoietic stem cells*. Mol Ther, 2008. 16(6): p. 1154-60.

67. Rio, P., et al., *In vitro phenotypic correction of hematopoietic progenitors from Fanconi anemia group A knockout mice*. Blood, 2002. 100(6): p. 2032-9.
68. Rio, P., et al., *Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia*. Nat Med, 2019. 25(9): p. 1396-1401.
69. Rio, P., et al., *Targeted gene therapy and cell reprogramming in Fanconi anemia*. EMBO Mol Med, 2014. 6(6): p. 835-48.
70. Osborn, M.J., et al., *Fanconi anemia gene editing by the CRISPR/Cas9 system*. Hum Gene Ther, 2015. 26(2): p. 114-26.
71. Richardson, C.D., et al., *CRISPR-Cas9 genome editing in human cells occurs via the Fanconi anemia pathway*. Nat Genet, 2018. 50(8): p. 1132-39.

Capitolo 4 - Tumori solidi non HNSCC in pazienti con anemia di Fanconi

Introduzione

Il rischio e la gestione del cancro è una delle principali preoccupazioni per i pazienti con anemia di Fanconi (AF) a causa dei difetti di riparazione del DNA associati alla malattia. I tumori solidi diagnosticati più frequentemente nei pazienti affetti da AF includono il carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC) e il carcinoma a cellule squamose ginecologico (SCC). Oltre al SCC ginecologico, i pazienti con AF sviluppano anche altri tumori solidi non-HNSCC. Questo capitolo descrive il tipo e l'incidenza dei tumori solidi non-HNSCC in 2.600 casi e serie di casi di pazienti con AF riportati nella letteratura medica dal 1927 al 2018, nonché da altre coorti per un totale di oltre 5.500 pazienti con AF. Il numero di pazienti affetti da AF con qualsiasi tipo di cancro era superiore a 500 nei casi clinici e nelle serie e più di 200 nei rapporti di coorte. Vengono discussi anche i rischi di cancro aggiornati in una coorte di pazienti con AF all'interno del programma per le sindromi da insufficienza del midollo osseo ereditato del *National Cancer Institute* (NCI) [1]. I dati di confronto includono casi di cancro pubblicati dall'*American Cancer Society* (ACS) nel 2019 e il registro del cancro con sede negli Stati Uniti *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) [2, 3]. La maggior parte dei dati su non-HNSCC proveniva da pazienti con AF che non hanno ricevuto trapianto di cellule ematopoietiche (HCT), sebbene questo stato non fosse sempre chiaro dai rapporti, e quindi alcune delle analisi includono una combinazione di pazienti trapiantati e non.

Tumori non HNSCC nei pazienti con Fanconi Anemia

Le frequenze dei tumori rari nei pazienti con AF rispetto alla popolazione generale riportate dall'*American Cancer Society* (ACS) nel 2019 sono mostrate nella Figura 1 [2]. Questi rari tipi di tumori solidi nei pazienti con AF non seguono il modello di frequenza osservato nella popolazione generale. Ad esempio, i cinque tumori non-HNSCC più frequenti nella popolazione generale erano mammella, polmone, prostata, colon e melanoma (Tabella 1, Figura 1A), mentre i primi cinque non-HNSCC nei pazienti con AF erano al cervello, Tumore di Wilms, cancro al fegato, esofageo e vulvare (Tabella 1, Figura 1B). I tumori più frequentemente riportati in tutte le coorti di pazienti con AF erano simili: fegato, vulvare, cervicale, esofageo e cervello (Figura 1C). Più di 500 dei 2.600 casi segnalati con AF avevano almeno un cancro; più di 70 avevano HNSCC e più di 200 avevano la leucemia, con circa 200 pazienti (circa 1 su 13) con tumori non-HNSCC. Più di 80 pazienti avevano almeno due tumori, anche se alcuni di questi potrebbero non essere stati tumori rari.

Tabella 1. Tumori solidi non-HNSCC nella popolazione generale degli Stati Uniti e in pazienti con AF. *

Popolazione	Casi riportati con Anemia di Fanconi	Casi di Anemia di Fanconi nei rapporti di coorte
Seno; polmone; prostata; colon; melanoma; Vescica urinaria; linfoma; rene; uterino; pancreatico; tiroide; retto; fegato; stomaco; cervello; esofageo; cervicale; sarcoma; laringe; testicolo; vulvare; vaginale; osteosarcoma; Wilms; neuroblastoma	Cervello; fegato; Wilms; esofageo; vulvare; vaginale; Seno; neuroblastoma; sarcoma; cervicale; polmone; linfoma; colon; stomaco; rene	Fegato; vulvare; cervicale; esofageo; cervello; Seno; Wilms; tiroide; polmone; linfoma; anorettale; osteosarcoma

* Più di 40.000 casi dalla popolazione generale [2] e almeno due casi in AF.

Combinazioni di uno o due di leucemia mieloide acuta (LMA), cervello, tumore di Wilms e neuroblastoma sono state osservate in pazienti con mutazioni bialleliche in FANCD1/BRCA2, così come in alcuni pazienti con mutazioni in FANCD1/PALB2, ma non in altri genotipi. I tumori più frequenti che si sono verificati come tumori singoli in altri genotipi sono stati AML, fegato, esofageo, vulvare e seno. Alcuni tipi di cancro sono stati segnalati in meno di 10 pazienti ciascuno (cioè polmone, stomaco, linfoma, colon e sarcomi (cornea carcinosarcoma post-HCT e rabdomiosarcoma), nonché singoli casi di osteosarcoma, retinoblastoma, epatoblastoma, linfoma non Hodgkin (NHL), sarcoma renale a cellule chiare, vescica, bronchi, prostata, cricoide, testicolo e tumori uterini.

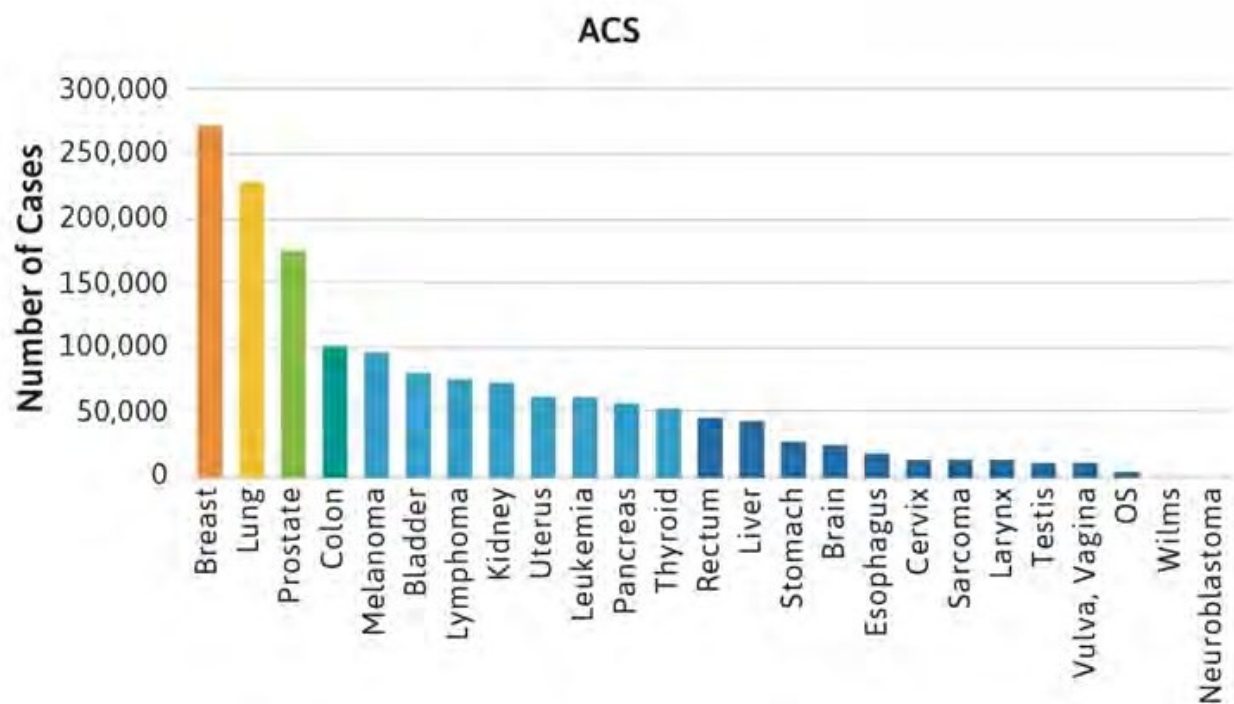


Figura 1A.

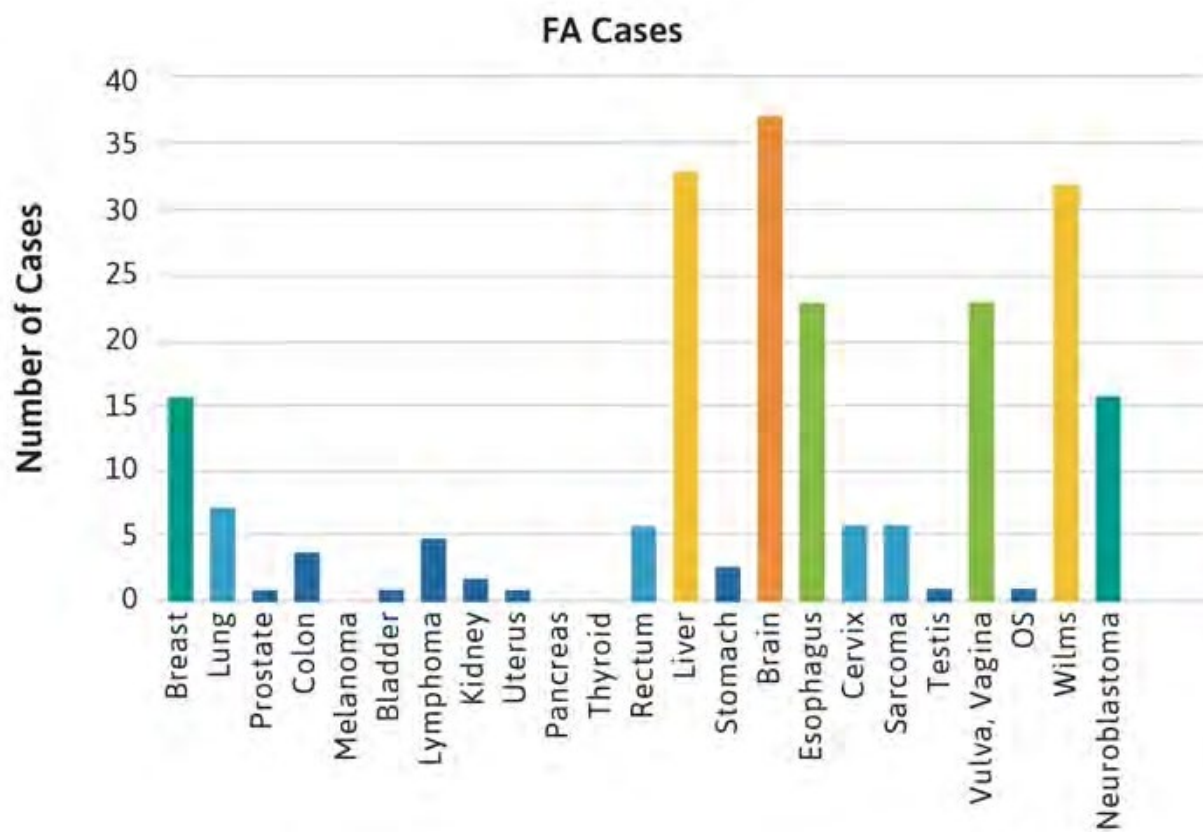


Figura 1B.

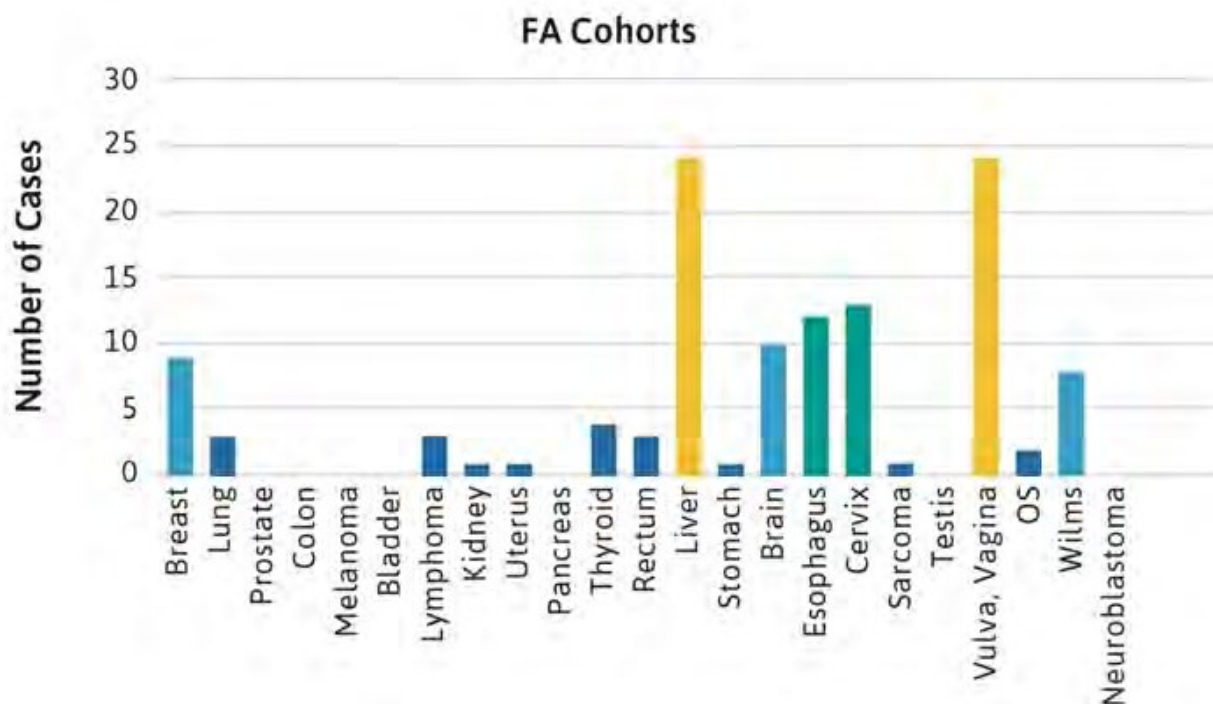


Figura 1C.

Figura 1. Numero di casi di tumori non-HNSCC riportati nella popolazione generale degli Stati Uniti o nella letteratura sulla FA dal 1927 al 2018. I tumori sono elencati sull'asse orizzontale in ordine di frequenza come riportato per la popolazione statunitense. **1A.** Dati dell'*American Cancer Society* (ACS) [2]. **1B.** Dati da 2.630 casi con AF riportati in case report o serie di casi. I dati su non-HNSCC sono mostrati nella stessa sequenza della Figura 1A. **1C.** I dati di più di 5.000 casi con AF inclusi nei rapporti di coorti, ma non discussi individualmente.

Incidenza e rischio di tumori solidi rari in pazienti con anemia di Fanconi

La maggior parte dei tumori rari si è verificata in pazienti affetti da AF di età compresa tra 20 e 40 anni, sebbene durante l'adolescenza siano stati segnalati tumori epatici, forse correlati all'uso di androgeni per l'insufficienza del midollo osseo. I tumori del cervello, di Wilms, del neuroblastoma e del linfoma si sono verificati tipicamente prima dei 10 anni di età, principalmente nei pazienti con mutazioni in FANCD1 / BRCA2 e FANCN / PALB2. Tutti i tumori solidi non-HNSCC si sono verificati in età sostanzialmente più giovane rispetto alla popolazione generale, dove l'età media per qualsiasi tipo di tumore solido è compresa tra 60-70 anni (Figura 2). Ad esempio, sono stati riportati tumori dell'esofago, della mammella, del polmone e dello stomaco in pazienti con AF di età compresa tra 20-30 anni. È importante notare che la diagnosi di un tumore maligno (tumori solidi o LMA) ha preceduto la diagnosi di AF in circa il 35% dei casi [4].

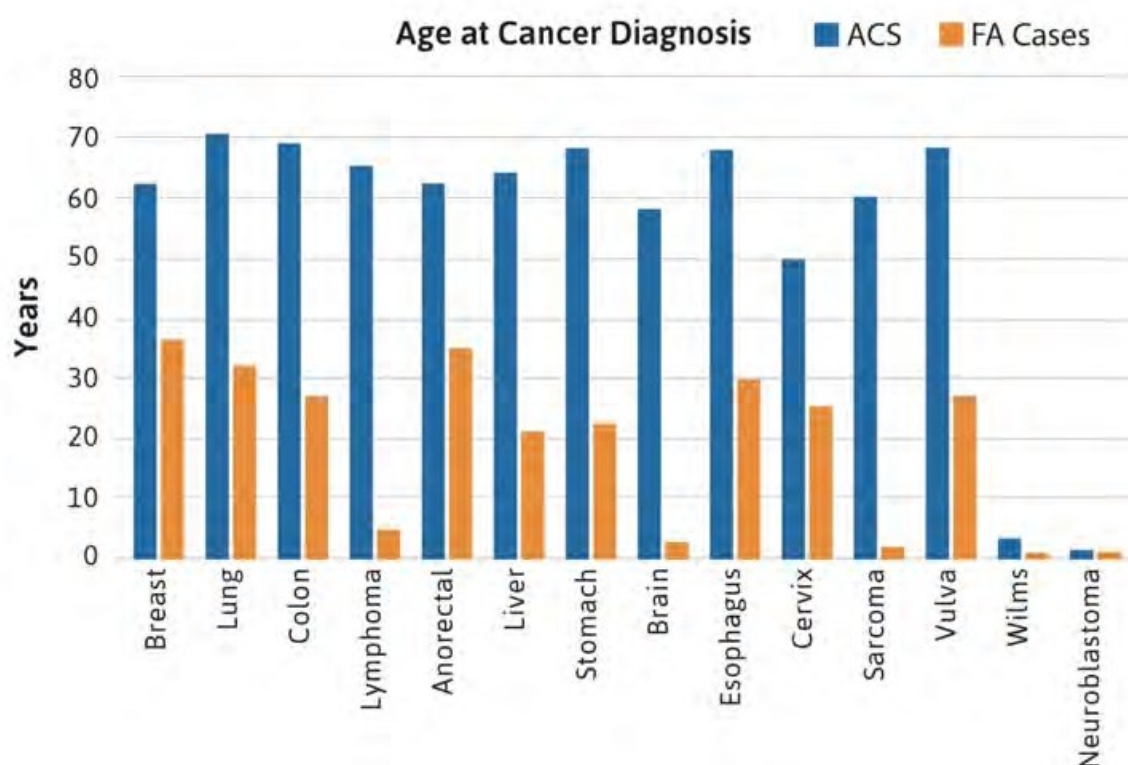


Figura 2. Età alla diagnosi di cancro nei casi di AF. Le barre blu indicano i dati della popolazione generale, con un'età media compresa tra 60 e 70 anni nella maggior parte dei tumori. Le barre arancioni denotano casi con AF riportati a livello individuale, con età mediana inferiore a 40 anni (la maggior parte tra 20-30 anni). La natura dei dati descrittivi dei case report e delle serie di casi non si presta ad analisi quantitative più sofisticate, come l'incidenza cumulativa o i rapporti osservati e attesi. Questi tipi di analisi sono stati pubblicati in coorti separate [5-7] e recentemente sono stati aggiornati per la coorte NCI FA [1]. I dati di coorte dell'NCI sono stati utilizzati per riesaminare il ruolo dell'HCT [8] ed è stato determinato che tutti i tumori solidi, in particolare l'HNSCC, si sono verificati con una frequenza maggiore nei pazienti trapiantati rispetto ai pazienti non trapiantati (Figura 3). I siti di cancro dopo HCT includevano HNSCC (in particolare cavità orale), così come vulvare, laringe e cervello. Inoltre, i tumori unici dei pazienti trapiantati erano il cancro alla tiroide e il linfoma non Hodgkin (NHL) [1].

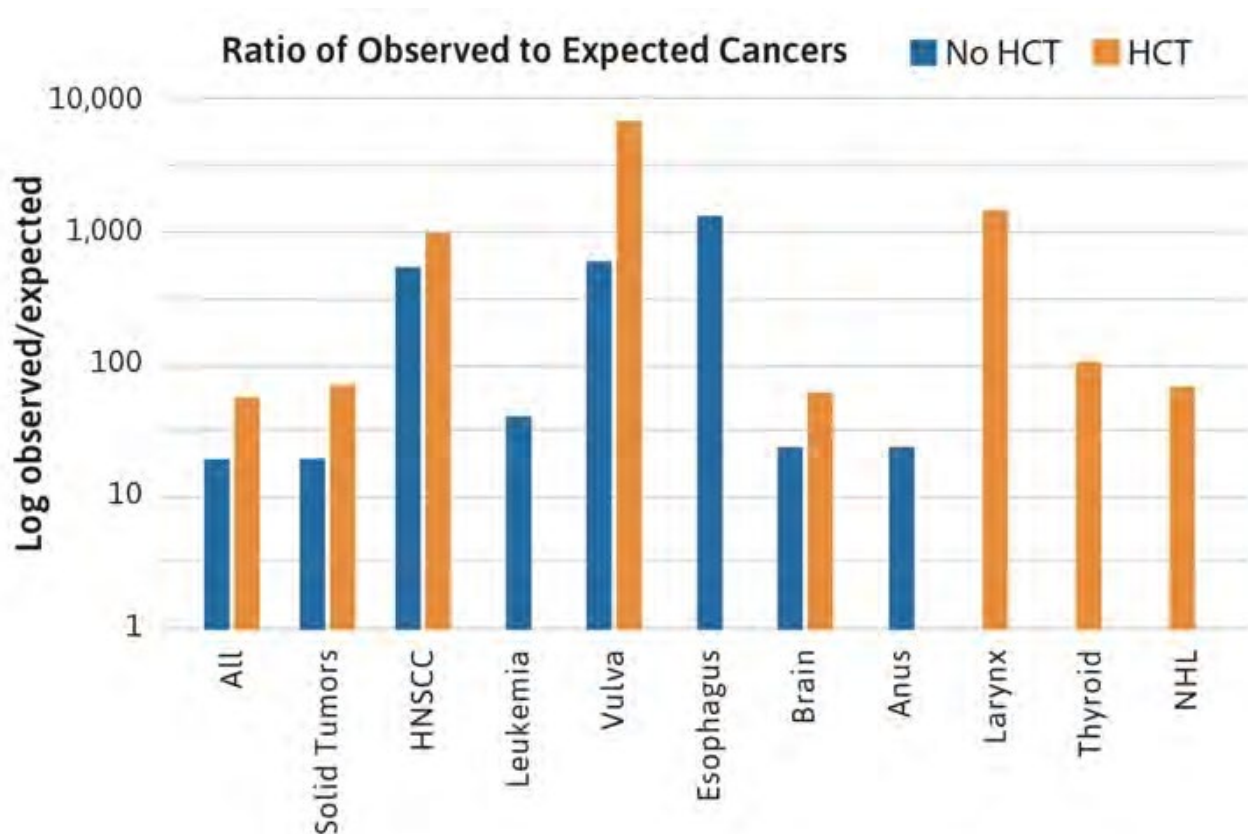


Figura 3. Rapporto tra i tumori osservati e quelli attesi nella coorte NCI Fanconi Anemia.

Le barre confrontano il numero di casi osservato con quelli attesi dal registro *Surveillance Epidemiology and End Results*, dopo l'aggiustamento per età, sesso e coorte di nascita. I dati del rapporto di incidenza standard vengono trasformati in log, poiché i valori vanno da 10 a più di 1000. Le barre blu indicano i pazienti con AF che non sono stati sottoposti a trapianto di cellule ematopoietiche (HCT). Le barre arancioni denotano pazienti con AF che avevano un HCT. I dati suggeriscono che il rischio relativo della maggior parte dei tumori di tipo FA (in particolare HNSCC e SCC vulvare) è più alto nel gruppo trapiantato. Inoltre, i casi di cancro della laringe, della tiroide e del linfoma non Hodgkin sono comparsi solo nel gruppo trapiantato [1]. I dati di coorte NCI hanno anche permesso di determinare il rapporto tra i casi di cancro osservati (O) e quelli attesi (E), aggiustati per età, sesso e coorte di nascita, sulla base dei dati del Programma SEER. Il rapporto O / E è spesso chiamata rapporto di incidenza standardizzato (SIR). I calcoli SIR accurati non sono possibili utilizzando i case report della letteratura a causa del potenziale di segnalazione parziale dei casi (numeratori) e della mancanza di informazioni su quante persone sarebbero riportate in letteratura se sviluppassero un cancro (denominatori). La coorte NCI ha arruolato tutti i pazienti disponibili e li ha seguiti in modo coerente e, quindi, sia i numeratori che i denominatori erano ben definiti. Alcuni dei rari tumori che si verificano nei pazienti con AF sono estremamente rari in individui della stessa età senza AF. È essenziale tenere conto dell'età nella valutazione del rischio. I rapporti O / E per i

tumori rari non tengono conto dell'età ed erano simili agli alti rapporti osservati per HNSCC e tumori ginecologici (ad es., > 1000 volte per il cancro esofageo). I dati limitati della coorte NCI FA suggeriscono che i tumori che si sono sviluppati a seguito di HCT erano tumori a rischio più elevato rispetto a quelli che si sono sviluppati in pazienti non trapiantati; inoltre, i tipi di cancro che sviluppati in pazienti trapiantati non sono stati tipicamente osservati nei pazienti non trapiantati (Figura 3) [1, 8]. Il tasso grezzo di tumori solidi nei pazienti affetti da AF è di circa il 5-20%, sulla base del numero di tumori solidi riportati diviso per il numero totale di pazienti riportati nei casi di letteratura dal 1927. I dati di coorte NCI sono stati utilizzati in analisi di rischio concorrenti per determinare che l'incidenza cumulativa o la probabilità di tumori solidi come primo evento avverso era di circa il 25% entro i 50 anni di età. In uno scenario ipotetico in cui si poteva escludere una grave insufficienza midollare, l'incidenza cumulativa di tumori solidi era del 75% [8]. I tumori solidi più frequenti sembrano essere l'HNSCC e il SCC ginecologico. Mentre il numero assoluto dei tumori solidi rari è piccolo al contrario, i rischi relativi per alcuni di essi sono alti come per HNSCC e SCC ginecologico, e il rischio assoluto è abbastanza alto che i pazienti dovrebbero essere monitorati attentamente per loro.

Sorveglianza e gestione dei tumori solidi rari

Le raccomandazioni di sorveglianza per i tumori non-HNSCC e SCC non ginecologici nei pazienti con AF sono delineate nella Tabella 2. La sorveglianza dei tumori solidi dovrebbe iniziare entro le età elencate nella tabella. Alcuni tipi di cancro non hanno raccomandazioni per la prevenzione e/o la sorveglianza. Consultare sempre i medici in caso di sintomi preoccupanti.

Tabella 2: Sorveglianza per tumori SCC non-HNSCC e non ginecologici in pazienti con AF.

Cancro	Prevenzione	Sorveglianza	Età più giovane rilevata (anni)
Cervello		MRI cervello	Neonati
Wilms		Ecografia addominale	Neonati
Neuroblastoma		Ecografia	Neonati
Sarcoma			< 1
Linfoma			<1
Fegato	Chelazione del ferro se trasfusa, evitare l'alcol, immunizzare per l'epatite A, B	Ecografia epatica, enzimi epatici	5
Vulva, vagina	Vaccino HPV	Esame dall'età di 16 anni o menarca	14
Esofago	Evitare alcool e tabacco	Esofagoscopia (di solito richiede l'anestesia)	20
Cervice	Vaccino HPV	Esame dall'età di 16 anni o menarca	21
Seno	Evitare alcool	Mammografia per esame fisico, ecografia, risonanza magnetica	23
Colon	Evitare alcool	Colonscopia	21
Stomaco		Considerare la possibilità di testare l'H pylori e, se trovato, trattare con antibiotici	21
Polmone	Non fumare	Non fare TC perché troppe radiazioni	21
Cancro alla pelle	Limitare l'esposizione al sole, utilizzare una protezione solare (crema solare, maniche lunghe, cappello)	Esame dermatologico ogni 6-12 mesi o prima	26
Rene		Ecografia addominale	36

I trattamenti per i tumori solidi, compresi i tumori rari discussi in questo capitolo, nei pazienti che non hanno AF includono chirurgia, radioterapia e chemioterapia. Le opzioni per il trattamento dei tumori solidi nei pazienti con AF sono limitate. La migliore modalità è la chirurgia quando possibile. Le radiazioni possono essere efficaci, sebbene possano portare a complicazioni come reazioni cutanee, mucosite, ulcerazioni, ecc.

Limitazioni dello studio

I dati esaminati in questo capitolo hanno diversi limiti. Alcuni pazienti possono essere stati segnalati più di una volta. I pazienti riportati negli studi precedenti potrebbero essere stati classificati erroneamente e potrebbero non aver avuto AF. Potrebbero esserci state segnalazioni di parte, segnalazioni eccessive di segnalazioni di casi con cancro e segnalazioni insufficienti di quelli senza cancro. Poiché il cancro dipende dall'età e molti dei casi sono stati segnalati come bambini piccoli e potrebbero aver sviluppato tumori dopo che sono stati segnalati, l'incidenza cumulativa del cancro può essere maggiore di quanto indicato dai dati pubblicati. Questa revisione della letteratura si è basata principalmente sui casi riportati in inglese e, quindi, i casi in altre lingue potrebbero essere stati trascurati. I casi riportati in serie per i quali l'obiettivo era il gene e la mutazione potrebbero aver avuto una descrizione non sufficientemente dettagliata dei loro problemi clinici, compreso il cancro.

Sommario

I pazienti con AF sono ad alto rischio di sviluppare carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC) (vedere Capitolo 5) e altri tumori non-HNSCC, come il carcinoma ginecologico a cellule squamose (vedere Capitolo 7). Questo capitolo riassume il tipo e l'incidenza di tutti i tumori solidi rari non-HNSCC nelle coorti, nonché i casi clinici e le serie di pazienti con AF riportati nella letteratura medica dal 1927 al 2018. I dati mostrano che i tumori solidi rari nei pazienti con AF non lo fanno seguire i modelli di frequenza osservati nella popolazione generale. I primi cinque tumori non-HNSCC diagnosticati nei casi clinici e nelle serie di casi di pazienti affetti da AF sono il cancro al cervello, Wilms, fegato, esofageo e vulvare. È importante sottolineare che la maggior parte dei tumori non-HNSCC che si sviluppano in pazienti con AF si sono verificati in età sostanzialmente più giovani (20-50 anni) rispetto alla popolazione generale (60-70 anni). I dati mostrano anche che i pazienti trattati con trapianto di cellule ematopoietiche sviluppano tumori a rischio più elevato rispetto ai pazienti non trapiantati. La gestione terapeutica dei tumori non HNSCC, utilizzando modalità attualmente utilizzate nella popolazione generale, come la radioterapia e / o la chemioterapia, è generalmente controindicata nei pazienti con AF a causa di problemi legati all'elevata tossicità. La rimozione chirurgica è attualmente l'approccio migliore per il trattamento dei tumori solidi nei pazienti con AF; tuttavia, sono necessarie tecniche di screening migliorate per identificare le lesioni neoplastiche precoci. La ricerca che si concentra sull'identificazione dei modi ottimali per diagnosticare, prevenire e trattare i tumori solidi rari nei pazienti con AF è disperatamente necessaria.

Il Fanconi Anemia Research Fund riconosce i seguenti contributi dell'autore alla 5a edizione:

Blanche P. Alter, MD, MPH, FAAP * Moises Fiesco-Roa, MD

Philip S. Rosenberg, PhD

* *Presidente del comitato capitolare*

Riferimenti:

1. Alter, B.P., et al., *Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up*. Haematologica, 2018. 103(1): p. 30-39.
2. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2019*. CA Cancer J Clin, 2019. 69(1): p. 7- 34.
3. *Surveillance Research Program, National Cancer Institute SEER*Stat Software (seer.cancer.gov/seerstat) version 8.3.5*. 2019.
4. Alter, B.P., *Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001*. Cancer, 2003. 97: p. 425-40.
5. Alter, B.P., et al., *Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study*. Br J Haematol, 2010. 150(2): p. 179-88.
6. Rosenberg, P.S., B.P. Alter, and W. Ebell, *Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry*. Haematologica, 2008. 93(4): p. 511-17.
7. Tamary, H., et al., *Frequency and natural history of inherited bone marrow failure syndromes: the Israeli Inherited Bone Marrow Failure Registry*. Haematologica, 2010. 95(8): p. 1300-07.
8. Rosenberg, P.S., et al., *Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi Anemia who did and did not receive transplants*. Blood, 2005. 105: p. 67-73.

Capitolo 5 - Cancro alla testa e al collo in pazienti con anemia di Fanconi

Introduzione

Il carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC) è significativamente più comune nei pazienti con anemia di Fanconi (AF) rispetto alla popolazione generale. Questo capitolo fornisce una panoramica dell'HNSCC nei pazienti con AF. Le aree di interesse includono la sorveglianza precoce, i fattori di rischio, la diagnosi e le opzioni di trattamento attualmente disponibili. I tumori della testa e del collo vengono diagnosticati in giovane età (20-50 anni) nei pazienti con AF e spesso in uno stadio avanzato. Il trattamento principale per i pazienti affetti da AF con HNSCC è la chirurgia; tuttavia, i risultati sono scarsi se la diagnosi è in fase avanzata. I pazienti con AF hanno anche significativi problemi di tossicità da chemioterapie sistemiche usate per trattare l'HNSCC nella popolazione generale. I fattori di rischio specifici associati all'HNSCC per i pazienti con AF devono ancora essere definiti, sebbene gli studi abbiano dimostrato che i difetti di riparazione del DNA associati alla malattia, al progredire dell'età e alla malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) dopo il trapianto di cellule ematopoietiche (HCT) possono essere correlati ad un aumento del rischio di sviluppo di HNSCC. Fattori di rischio ben definiti nella popolazione generale, come il tabacco e l'uso di alcol, dovrebbero essere evitati dai pazienti con AF. Si raccomanda che la sorveglianza precoce mediante esame orale inizi in giovane età.

Cancro alla testa e al collo nella popolazione generale

I tumori della testa e del collo comprendono un'ampia varietà di tumori che tipicamente iniziano nelle cellule squamose che rivestono le superfici mucose della cavità orale, della cavità nasale, della faringe e della laringe. Questi tumori sono spesso indicati come carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC). Ogni anno negli Stati Uniti viene diagnosticato un cancro alla testa e al collo a circa 30.000 individui e circa il 30% di questi pazienti muore a causa della malattia. L'HNSCC è sempre più un problema di salute internazionale, che rappresenta il quinto tipo di cancro più comune e la causa di morte correlata al cancro nel mondo [1]. La stragrande maggioranza dei casi di HNSCC (oltre il 90%) si sviluppa in seguito all'esposizione ad agenti cancerogeni, inclusi tabacco e alcol [2, 3], noce di betel [4], virus di Epstein-Barr (EBV) e agenti patogeni virali a trasmissione sessuale come il papillomavirus umano (HPV) [5]. I tumori della testa e del collo sono esempi prototipici di tumori legati al tabacco. Il rischio per lo sviluppo di HNSCC e il conseguente rischio per lo sviluppo di secondi tumori primari nel tratto aerodigestivo superiore è direttamente attribuibile alla durata e all'intensità dell'esposizione al tabacco. I tumori legati al tabacco possono verificarsi anche nei non fumatori a causa dell'esposizione al fumo ambientale. Si stima che il consumo cronico di alcol aumenti il rischio di HNSCC da due a tre volte in modo dose-dipendente. Inoltre, le persone che fanno uso sia tabacco che alcol hanno un rischio fino a 10-20 volte maggiore di HNSCC rispetto alle persone che non fanno uso tabacco o alcol. Circa il 5% dell'HNSCC si sviluppa in soggetti che non fumano o non consumano alcol. Prove emergenti suggeriscono che l'HPV può svolgere un ruolo nello sviluppo dell'HNSCC, con l'HPV rilevato in più del 70-80% dei casi di cancro orofaringeo.

Cancro alla testa e al collo nei pazienti con Anemia di Fanconi

Il carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC) è il tumore solido più comune nei pazienti con AF. L'incidenza di HNSCC nei pazienti con AF è da 500 a 700 volte superiore rispetto alla popolazione generale [6-9]. La principale causa di morte in età adulta per i pazienti con AF è l'HNSCC e il rischio aumenta con l'età. In alcuni casi, la diagnosi di tumori HNSCC precede la diagnosi di AF [10]; pertanto, il test per AF dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti di età inferiore ai 40 anni che sviluppano HNSCC, soprattutto se hanno sintomi atipici come l'anemia borderline o una risposta atipica al trattamento citotossico. Rispetto alla popolazione generale, l'età di insorgenza, distribuzione e decorso dell'HNSCC è significativamente diversa nei pazienti con AF. In pazienti con AF HNSCC è diagnosticato tra i 20 ei 50 anni [10], mentre negli individui della popolazione generale è diagnosticato tra i 60 ei 70 anni. Anche i pazienti con AF hanno una percentuale maggiore di HNSCC nel cavo orale (circa il 65%), la stragrande maggioranza dei quali

coinvolge la lingua, rispetto alla popolazione generale. Inoltre, una percentuale molto più alta di HNSCC nei pazienti con AF viene diagnosticata in fasi avanzate rispetto alla popolazione generale. Nonostante il trattamento aggressivo, l'esito dell'HNSCC nei pazienti con AF è significativamente più infausto rispetto a quello della popolazione generale. Inoltre, anche dopo la cura del HNSCC primario, i pazienti con AF hanno maggiori probabilità rispetto alla popolazione generale di sviluppare un secondo cancro primario (rispettivamente più del 60% contro ~ 30%) [10]. Anche la distribuzione anatomica dei secondi tumori primari è significativamente diversa nei pazienti con AF rispetto alla popolazione generale. Mentre i pazienti con HNSCC nella popolazione generale tendono a sviluppare secondi tumori primari nel polmone e nell'esofago, i pazienti con AF sviluppano secondi tumori primari nella regione della testa e del collo, nel tratto genito-urinario e nella pelle. È interessante notare che il pattern dei secondi tumori primari nei pazienti con AF somiglia a quello osservato nell'HNSCC associato all'HPV nella popolazione generale [11].

Fattori di rischio associati al cancro della testa e del collo in pazienti con anemia di Fanconi

Attualmente la maggior parte delle persone affette da AF sopravvive fino all'età adulta, a causa di miglioramenti significativi nei risultati del trapianto di midollo osseo. Con il progredire dell'età, in questi pazienti vi è un significativo incremento nell'incidenza del cancro, che ora rappresenta la principale causa di morte nella popolazione adulta di AF. L'età da sola è un fattore di rischio significativo per HNSCC per i pazienti con AF. In tali pazienti l'HNSCC è diagnosticato prima rispetto alla popolazione generale (20-50 anni contro 60-70 anni) e il rischio aumenta in modo significativo con il progredire dell'età. Anche l'instabilità genomica causata da difetti di riparazione del DNA, che sono un segno distintivo dell'AF, contribuisce in modo significativo a questo rischio correlato all'età [12]. I pazienti con AF hanno il più alto rischio di HNSCC tra tutti i pazienti con sindromi genetiche ereditarie (ad esempio, sindrome di Li-Fraumeni e sindrome di Bloom). A differenza degli individui che con una mutazione ereditaria nel gene del retinoblastoma (RB) quasi tutti sviluppano tumori della retina, non tutti i pazienti con AF sviluppano HNSCC. Come l'associazione tra l'esposizione alle radiazioni e lo sviluppo di sarcomi di alto grado in pazienti con una mutazione ereditaria RB, è probabile che un co-fattore (i) sia necessario affinché i pazienti con AF sviluppino l'HNSCC. Le cause precise e il co-fattore per l'aumento del rischio di HNSCC nei pazienti con AF devono ancora essere definiti. Il tipo di mutazione dell'AF e la gravità delle manifestazioni non sono state chiaramente associate allo sviluppo di HNSCC. Uno studio del 2004 [13] suggerisce che il trapianto di midollo osseo aumenta il rischio di sviluppo di HNSCC nei pazienti con AF e attribuisce principalmente l'aumento del rischio allo sviluppo di malattia da trapianto contro l'ospite acuta e/o cronica (GvHD). Tuttavia, un alto numero di pazienti con AF che

non hanno mai subito HCT sviluppa anche HNSCC [14]. Un'associazione tra GvHD e HNSCC è stata anche suggerita in pazienti senza AF [15]. Il consumo di tabacco e alcol sono riportati meno comunemente nei pazienti con AF rispetto alla popolazione generale; ciò nonostante, entrambi rimangono i principali fattori di rischio per lo sviluppo di HNSCC nei pazienti con AF. La maggior parte degli studi supporta un ruolo dell'HPV nelle neoplasie ginecologiche, ma i suoi contributi precisi all'HNSCC nei pazienti con AF rimangono controversi. Alcuni studi [16, 17] suggeriscono che l'HPV possa essere un importante contributo allo sviluppo di HNSCC nei pazienti con AF, mentre altri studi [18, 19] contestano questi risultati. Studi di laboratorio mostrano che mutazioni nei geni che causano FA aumentano la suscettibilità alla carcinogenesi indotta da HPV [20, 21]. Nel complesso, la letteratura scientifica suggerisce che molteplici fattori contribuiscono allo sviluppo di HNSCC nei pazienti con AF, sebbene i contributi precisi dei singoli fattori rimangano da definire.

Prevenzione del cancro alla testa e al collo nei pazienti con anemia di Fanconi

Astenersi da alcol e tabacco

Il legame causale tra l'esposizione al tabacco e all'alcol e lo sviluppo di HNSCC è ben stabilito. L'uso del tabacco e dei prodotti del tabacco dovrebbe essere scoraggiato categoricamente, compresa l'esposizione al fumo passivo. Inoltre, l'uso di marijuana e sigarette elettroniche è stato anche associato allo sviluppo dell'HNSCC nella popolazione generale [22]; pertanto, i pazienti con AF sono incoraggiati ad astenersi dall'uso di questi agenti. Sebbene sia consigliabile astenersi dal consumo di alcol, le persone che consumano alcol dovrebbero limitare l'assunzione a non più di una bevanda al mese. Anche l'uso cronico di collutori contenenti alcol dovrebbe essere scoraggiato (vedere il Capitolo 6).

Mantenimento dell'igiene orale

Diversi rapporti suggeriscono che una scarsa igiene orale e traumi fisici cronici e ripetuti alla cavità orale possono promuovere lo sviluppo di HNSCC [23-25], sebbene l'evidenza non sia ancora conclusiva. Pertanto, si raccomanda il mantenimento di una corretta igiene orale e controlli dentali di routine. L'uso di apparecchi orali, apparecchi ortodontici e radiografie dentali non deve essere limitato nei pazienti con AF, data la mancanza di prove che suggeriscano un'associazione causale con HNSCC. Questo argomento è discusso nel Capitolo 6.

Vaccinazione contro il papilloma virus umano

Il ruolo del papilloma virus umano (HPV) nello sviluppo di HNSCC in pazienti con AF è controverso [16, 17, 19, 26, 27] e sono necessari ulteriori studi. Nonostante la controversia, si raccomanda che i pazienti con AF sia maschi che femmine ricevano una vaccinazione contro l'HPV in età pediatrica [28, 29]. Vedere il Capitolo 7 per raccomandazioni dettagliate sulla vaccinazione per le pazienti di sesso femminile con AF.

Sorveglianza del cancro della testa e del collo nei pazienti con anemia di Fanconi

La correlazione tra HNSCC e l'esito infausto della malattia nei pazienti con AF sottolinea la necessità di un attento monitoraggio di HNSCC. Il monitoraggio dovrebbe iniziare all'età di 10 anni, prima età di diagnosi di HNSCC [8, 10]. Le cavità orali degli individui con AF spesso contengono lesioni multiple. Distinguere le lesioni sospette da quelle non cancerose richiede il contributo di un operatore sanitario con una significativa esperienza nella valutazione e gestione dell'HNSCC per i pazienti affetti da AF. Professionisti qualificati possono avere un background in odontoiatria, chirurgia orale, otorinolaringoiatria o chirurgia generale integrato con una formazione specializzata nella rilevazione e/o nel trattamento di HNSCC. Lo screening di routine del cancro orale da parte di un dentista generico può integrare ma non sostituire lo screening completo dell'HNSCC.

Esame orale

Ogni sei mesi dovrebbe essere effettuato un esame approfondito della testa e del collo nei pazienti con AF. I siti a rischio per lo sviluppo di HNSCC includono tutte le aree del tratto aerodigestivo superiore. Pertanto, tutte le superfici mucose della regione della testa e del collo devono essere esaminate accuratamente. La cavità orale, il sito più comune per l'HNSCC nei pazienti con AF, e l'orofaringe prossimale possono essere valutati efficacemente attraverso la bocca mediante esame visivo e palpazione. L'esame dell'orofaringe distale, del rinofaringe, della laringe e dell'ipofaringe richiede l'uso di uno specchio trans-orale o di un laringoscopio a fibre ottiche flessibile. Sebbene i pazienti con AF abbiano un tasso più elevato di HNSCC nell'esofago cervicale rispetto alla popolazione generale [30], l'uso di routine dell'esofagoscopia per lo screening non è consigliato. Deve essere presa in considerazione la valutazione basata sui sintomi per il cancro esofageo. Qualsiasi paziente con odinofagia, disfagia o altri sintomi localizzanti merita una valutazione con uno studio di deglutizione di bario e/o un'esofagoscopia.

Importanza della biopsia con spazzolino per pazienti con anemia di Fanconi

Le cavità orali dei pazienti con AF hanno spesso lesioni multiple simili alla leucoplachia che tipicamente non sono maligne. In passato, tutte le lesioni sospette venivano diagnosticate solo tramite biopsia del tessuto incisionale. La sorveglianza precoce dello sviluppo del tumore nella regione della testa e del collo degli individui con AF è essenziale; tuttavia, condurre numerose biopsie incisionali su lesioni sospette è invasivo e doloroso. I pazienti con AF richiedono quindi strategie di sorveglianza precoce alternative ed efficaci che non causino danni ai tessuti estesi. Quattordici anni fa, un team medico tedesco ha avviato uno studio per capire se una procedura di biopsia non invasiva con spazzolino potesse determinare con precisione il tessuto pre-maligno e maligno in un'ampia coorte di pazienti con AF. Questo studio, pubblicato nel 2020, ha mostrato che in 713 pazienti con AF in tutto il mondo, un attento esame del cavo orale seguito da biopsia a pennello e citologia ha identificato lesioni pre-maligne e maligne con elevata sensibilità (97,7%) e specificità (84,5%). L'aggiunta dell'analisi della ploidia del DNA alla biopsia con pennello ha aumentato la sensibilità e la specificità rispettivamente a 100% e 92,2% [31]. Questa è una scoperta molto significativa, poiché il 63% delle lesioni nello studio è stato diagnosticato come cancro pre-maligno o in stadio iniziale ed era curabile con un intervento chirurgico. È importante sottolineare che una volta che le lesioni sospette sono identificate come precancerose o cancerose da una biopsia con spazzolino, devono essere immediatamente sottoposte a biopsia con una biopsia incisionale. Le lesioni sospette non rilevate precancerose o cancerose mediante biopsia con pennello devono essere attentamente monitorate. La stabilità o il restringimento delle dimensioni della lesione possono essere utilizzati come indicatore per continuare l'osservazione. La crescita o i cambiamenti nelle caratteristiche della lesione (cioè ispessimento o eritroplachia) richiedono ulteriore attenzione.

Trattamento del cancro della testa e del collo in pazienti con anemia di Fanconi

Chirurgia, radioterapia e chemioterapia, da soli o in combinazione, sono usati per trattare l'HNSCC nella popolazione generale. Come regola generale, la malattia allo stadio iniziale viene trattata con la chirurgia o con la radioterapia, mentre la malattia allo stadio avanzato richiede una terapia multimodale con chirurgia seguita da radioterapia con o senza chemioterapia o un trattamento concomitante con la chemioradioterapia. Sebbene tutti questi approcci possano essere utilizzati nella popolazione generale, significativi effetti collaterali negativi limitano l'uso della chemioterapia e della radioterapia nei pazienti con AF. Pertanto, sono necessarie diverse modifiche nella gestione dell'HNSCC nei pazienti con AF.

Team di trattamento

Il trattamento ottimale dell'HNSCC richiede un team di trattamento che includa non solo chirurghi (oncologi e specialisti ricostruttivi), radioterapisti e oncologi medici, ma anche dentisti specializzati, chirurghi orali, patologi del linguaggio, infermieri e molti altri professionisti. Questo team dovrebbe lavorare in stretta collaborazione con altri specialisti dell'AF per fornire un'assistenza completa.

Approccio terapeutico al cancro della testa e del collo nei pazienti con anemia di Fanconi

I seguenti fattori complicano la gestione dell'HNSCC nei pazienti affetti da AF, rendendo la chirurgia la modalità terapeutica preferita nei pazienti con AF:

- I tumori dei pazienti affetti da AF tendono ad essere molto aggressivi e spesso sono presenti in stadi avanzati.
- Le cellule non cancerose dei pazienti affetti da AF sono più sensibili ai trattamenti che hanno come target il DNA, come i chemioterapici, il cisplatino e la radioterapia a fasci esterni, due pilastri del trattamento HNSCC per la popolazione generale.
- Le cellule HNSCC nei pazienti affetti da AF non sono sensibili come le cellule non cancerose agli agenti che hanno come target il DNA. Pertanto, l'HNSCC nei pazienti affetti da AF non risponde a dosi sub-terapeutiche di radiazioni. Inoltre, la chirurgia è la modalità terapeutica preferita nei pazienti con AF.

Raccomandazioni per il trattamento chirurgico del cancro della testa e del collo in pazienti con anemia di Fanconi

In contrasto con le altre modalità di trattamento, la terapia chirurgica per HNSCC nei pazienti con AF è ben tollerata e può portare a un controllo locale durevole per piccoli tumori senza metastasi linfonodali [32]. I pazienti con AF non mostrano un aumento significativo dell'incidenza di complicanze dopo l'intervento chirurgico, comprese le infezioni della ferita o gli effetti collaterali negativi a lungo termine associati alle cicatrici chirurgiche. Di conseguenza, l'opinione comune è che la chirurgia dovrebbe essere considerata la modalità curativa primaria in tutti i pazienti affetti da AF che sviluppano HNSCC. Un esito positivo dopo un intervento chirurgico alla testa e al collo richiede una valutazione preoperatoria multidisciplinare e l'ottimizzazione del paziente, la gestione intraoperatoria e l'assistenza postoperatoria. Per ridurre al minimo i rischi associati alla chirurgia, i pazienti con AF dovrebbero essere visitati da un ematologo esperto nella gestione dei pazienti con AF. A seconda dell'entità dell'intervento e degli esiti previsti, prima dell'intervento è necessario consultare uno specialista della gestione del dolore e un professionista della salute mentale per aiutare il paziente ad affrontare eventuali postumi negativi. La chirurgia per HNSCC nei pazienti

con AF dovrebbe seguire gli stessi parametri che sono stati stabiliti per la popolazione generale. In generale, deve essere eseguita l'escissione completa del tumore primario con margini adeguati. Il tipo e l'estensione esatti della resezione chirurgica dipenderanno dal sito primario, dalle dimensioni e dall'estensione del tumore. I tumori di grandi dimensioni che coinvolgono più siti secondari della testa e del collo dovrebbero essere asportati con un approccio aperto come nella popolazione generale. Tuttavia, i tumori più piccoli accessibili possono essere resecati per via orale utilizzando strumenti robotici o laser. In generale, i tumori del cavo orale e della faringe devono essere asportati con margini di almeno 1 cm. I margini per i tumori laringei non devono essere così completi, a causa della biologia unica dei tumori laringei e dell'anatomia della laringe. La gestione del collo segue anche i principi stabiliti per la gestione dell'HNSCC nella popolazione generale. In generale, i tumori che sono classificati clinicamente come malattia N0 ad alto rischio di metastasi occulte o malattia N1 di piccolo volume possono essere gestiti con una dissezione selettiva del collo, mentre una dissezione del collo modificata o anche una dissezione radicale del collo può essere richiesta per una malattia più avanzata. Un recente studio su pazienti senza AF ha mostrato che le dissezioni nodali elettive in pazienti con tumori del cavo orale con un collo N0 sono associate a un significativo miglioramento della sopravvivenza globale [33]. Pertanto, si raccomanda di includere la dissezione nodale elettiva come parte della gestione dei pazienti affetti da AF che hanno anche il cancro orale. La ricostruzione del difetto del sito primario dovrebbe seguire le linee guida stabilite per la ricostruzione nei pazienti con HNSCC nella popolazione generale e non dovrebbe essere limitata in base alla presenza di AF. Diversi case report hanno descritto l'uso riuscito della ricostruzione del lembo libero nei pazienti con AF [34-36]. Pertanto, l'uso di lembi liberi per la ricostruzione deve essere considerato come indicato, senza restrizioni. I dettagli specifici della gestione chirurgica sono discussi in altri riferimenti [37, 38].

Radioterapia del tumore della testa e del collo in pazienti con anemia di Fanconi

Il trattamento con radiazioni è associato a gravi effetti collaterali negativi nei pazienti con AF e molti pazienti non possono completare un ciclo completo di radiazioni. Il rischio di morire a causa degli effetti collaterali negativi delle radiazioni arriva fino al 50%. La morte può essere dovuta a effetti locali, ma anche gli effetti sistemici come l'insufficienza del midollo osseo sono i principali contributori. Coloro che sopravvivono alla radioterapia devono affrontare gravi effetti collaterali, tra cui xerostomia, disfagia, stenosi esofagea, edema laringeo e rottura della ferita. Pertanto, la radioterapia deve essere utilizzata solo nei pazienti con AF per i quali è assolutamente necessaria per il controllo della malattia. Quando si deve ricorrere alla radioterapia, i pazienti con AF devono essere monitorati attentamente per segni di grave tossicità. È importante tenere presente che le

cellule tumorali nei pazienti con AF non hanno una maggiore suscettibilità agli effetti delle radiazioni (a differenza delle cellule tumorali nella maggior parte degli individui nella popolazione generale). Pertanto, il trattamento con radiazioni dovrebbe essere pianificato per le stesse dosi utilizzate nella gestione dei pazienti senza AF. La radiosensibilità dei tessuti normali nei pazienti affetti da AF è motivo di preoccupazione in quanto sono stati riportati diversi casi di mucosite grave che si verificano nella cavità orale di pazienti con AF dopo dosi di 10-20 Gy con dimensioni del campo convenzionali che abbracciano l'intera cavità orale. Queste presentazioni cliniche sono state solitamente associate a un frazionamento convenzionale di 1,8–2,0 Gy al giorno, cinque giorni alla settimana, a un volume target che includeva l'intera cavità orale e l'orofaringe. È stato progettato un approccio in cui un piccolo campo di 5 cm x 5 cm viene trattato per una settimana (cinque frazioni) con una dimensione della frazione ridotta di 0,5 Gy al giorno, con esame quotidiano della mucosite e conta ematica periferica giornaliera. Sia i pazienti con AF che i modelli animali di AF [39-41] con radiosensibilità hanno dimostrato una significativa soppressione del midollo osseo abscopale e leucopenia. I pazienti che tollerano la prima settimana di campo ridotto e dimensioni della frazione ridotta possono essere spostati fino a una seconda settimana della stessa dimensione del campo ridotto, ma ora con un frazionamento convenzionale di 1,8–2,0 Gy al giorno. Si devono continuare le misurazioni quotidiane della mucosite mediante esame fisico e conte ematiche periferiche. I pazienti che tollerano questa terapia possono quindi passare all'intero volume target clinico con una dimensione della frazione ridotta di 0,5 Gy al giorno. Successivamente, in assenza di mucosite o leucopenia significativa, i pazienti possono passare alla radioterapia completa con dimensioni della frazione convenzionali e volume target completo alla dose usuale di radioterapia post-operatoria di 55-60 Gy. La radioterapia postoperatoria per i tumori del cavo orale è generalmente indicata se i margini di resezione sono positivi e / o i linfonodi regionali positivi.

Terapie sistemiche per il cancro della testa e del collo

La terapia sistemica che utilizza agenti *cross-linking* e altre terapie mirate è una componente integrante della gestione dell'HNSCC localmente avanzato, ricorrente e/o metastatico nella popolazione generale. I pazienti con AF non possono essere trattati in modo sicuro con agenti *cross-linking* del DNA a causa di elevata tossicità. Altre terapie mirate non citotossiche possono essere opzioni praticabili, ma sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere i loro effetti sui pazienti con AF.

Chemioterapia a base di platino nella popolazione generale

Nei pazienti della popolazione generale con HNSCC resecato chirurgicamente, è stato dimostrato che il cisplatino (100 mg/m² per via endovenosa una volta ogni 21 giorni) somministrato in concomitanza con la radioterapia post-operatoria ha dimostrato di poter migliorare il controllo locoregionale e la sopravvivenza globale in studi randomizzati [42, 43]. Un'analisi di due studi clinici di fase III ha dimostrato che i pazienti con margini positivi e/o diffusione nodale extracapsulare hanno beneficiato maggiormente dell'aggiunta della chemioterapia alla radioterapia post-operatoria [44]. Sulla base di questi risultati, le linee guida di trattamento attualmente raccomandano chemioterapia e radioterapia adiuvante a base di cisplatino per i pazienti con queste caratteristiche avverse ad alto rischio. Nei pazienti con malattia localmente avanzata che sono trattati non chirurgicamente con intento curativo, l'integrazione della chemioterapia a base di platino in concomitanza con la radioterapia ha dimostrato di migliorare il controllo locoregionale e la sopravvivenza globale in studi clinici prospettici e meta-analisi, rispetto alla radioterapia. Questi studi hanno dimostrato un beneficio assoluto di sopravvivenza a 5 anni di circa il 6,5% [45, 46]. Di conseguenza, la combinazione di chemioterapia e radioterapia a base di platino è diventata un'opzione standard per la gestione non chirurgica dell'HNSCC localmente avanzato. Tuttavia, l'aggiunta della chemioterapia citotossica alla radioterapia è stata associata a una maggiore incidenza di eventi avversi, tra cui mucosite, dermatite, tossicità cutanea e necessità di posizionamento del sondino [45].

Inibizione del recettore del fattore di crescita epidermico nella popolazione generale

Cetuximab (Erbix) è un anticorpo monoclonale che inibisce il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) ed è utilizzato per il trattamento di pazienti con HNSCC localmente avanzato. Cetuximab ha dimostrato di migliorare il controllo locoregionale e la sopravvivenza quando aggiunto alla radioterapia definitiva in pazienti con tumori orofaringei, laringei e ipofaringei in uno studio clinico randomizzato di fase III [47]. Sulla base di questi risultati, cetuximab è stato approvato dalle agenzie di regolamentazione di tutto il mondo per essere utilizzato in questo contesto. Cetuximab ha un profilo di effetti collaterali più favorevole rispetto alla chemioterapia citotossica. Gli eventi avversi indotti da cetuximab clinicamente rilevanti comprendono eruzione cutanea, ipomagnesiemia, reazione di ipersensibilità di grado 3-5 (in circa il 3% dei pazienti) e un piccolo aumento dell'incidenza di mucosite indotta da radioterapia. La tossicità del sangue non è generalmente osservata con cetuximab e radioterapia concomitanti. Recentemente il cetuximab e la

radioterapia concomitanti sono stati confrontati direttamente con il cisplatino e la radioterapia concomitanti in due studi randomizzati su pazienti con tumori dell'orofaringe localmente avanzati correlati all'HPV trattati non chirurgicamente. Questi studi hanno dimostrato un controllo locoregionale inferiore per i pazienti trattati con cetuximab [48, 49]. Il cisplatino associato alla radioterapia è ancora considerato lo standard di cura per la maggior parte pazienti con HNSCC localmente avanzato correlato all'HPV e non correlato all'HPV trattati senza intervento chirurgico. Sono in corso studi per valutare il ruolo di cetuximab nel contesto post-operatorio.

Terapia sistemica per malattie ricorrenti o metastatiche nella popolazione generale

Per i pazienti con malattia ricorrente e/o metastatica, la pietra angolare del trattamento è la terapia sistemica con singoli agenti (cisplatino, taxani, 5-fluorouracile o metotrexato) o Platino doppietto (la combinazione di un farmaco a base di platino con altri agenti chemioterapici) per migliorare la qualità della vita e prolungare la sopravvivenza. Il cetuximab ha attività come agente singolo e ha anche dimostrato di migliorare la sopravvivenza quando aggiunto a platino/5-fluorouracile di prima linea in uno studio randomizzato di fase III [50]. Più recentemente, l'immunoterapia è emersa come una nuova strategia per il trattamento di malattie ricorrenti e/o metastatiche. L'immunoterapia ha un meccanismo d'azione diverso dalla chemioterapia. Stimola il sistema immunitario del paziente a riconoscere ed eliminare le cellule tumorali. In quanto tali, gli effetti collaterali legati all'immunoterapia sono diversi e solitamente meno gravi della chemioterapia e consistono principalmente in reazioni autoimmuni derivanti dal normale danno cellulare da parte del sistema immunitario attivato. L'immunoterapia avvantaggia anche una percentuale relativamente piccola di pazienti. Tuttavia, se efficace, l'immunoterapia può controllare la malattia per periodi di tempo più lunghi rispetto alla chemioterapia e/o al cetuximab. I farmaci immunoterapici anti-proteina di morte programmata 1 (PD-1) nivolumab o pembrolizumab hanno dimostrato di migliorare la sopravvivenza rispetto alle terapie standard nei pazienti in cui i trattamenti con cisplatino non hanno dato buon esito [51, 52]. In pazienti non rispondenti al trattamento con malattia ricorrente e/o metastatica, è stato dimostrato che anche pembrolizumab da solo (in pazienti selezionati) o pembrolizumab aggiunto alla chemioterapia migliora la sopravvivenza rispetto al regime di cura standard di chemioterapia più cetuximab.

Terapie sistemiche per il cancro della testa e del collo in pazienti con anemia di Fanconi

L'uso della chemioterapia - in particolare agenti che danneggiano il DNA - nei pazienti affetti da AF è impegnativo, soprattutto perché riguarda l'insufficienza del midollo osseo e l'aumento del rischio di lesioni dei tessuti normali. La questione è ulteriormente complicata per la mancanza di

studi prospettici, o anche di ampie serie retrospettive che valutino la sicurezza e l'efficacia degli agenti citotossici in questa popolazione di pazienti. La tabella 1 riassume lo studio riguardo l'uso della chemioterapia citotossica nei pazienti con AF per il trattamento di più tipi di tumore (la maggior parte dei quali sono HNSCC). I dati dimostrano che le dosi standard e gli schemi di chemioterapia non sembrano essere fattibili nei pazienti con AF. Inoltre, la chemioterapia citotossica sia a dosi standard che a basse dosi è associata a tossicità gravi e in molti casi fatali e a scarsi risultati del trattamento.

L'uso di agenti biologici nei pazienti affetti da AF è un'alternativa interessante alla chemioterapia citotossica, dato il profilo di effetti collaterali più favorevole degli agenti biologici. Ciononostante, cetuximab (l'unico agente mirato approvato per HNSCC) è stato utilizzato solo in modo aneddótico nei pazienti con AF e sembra essere meglio tollerato rispetto alla chemioterapia citotossica (Tabella 1), ma l'efficacia in AF è sconosciuta. L'uso di inibitori anti-PD-1 in pazienti con AF potrebbe essere un'alternativa alla terapia citotossica per la gestione della malattia ricorrente e/o metastatica, ma lo studio presenta dei limiti anche in pazienti con AF. Le sfide riguardanti l'uso di questa modalità nei pazienti affetti da AF includono il rischio di attivazione della malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) nei pazienti post-trapianto [53], e la possibile minore efficacia rispetto alla popolazione generale, data la presenza di disfunzione immunitaria in individui FA. Queste preoccupazioni, tuttavia, devono ancora essere avallate da osservazioni cliniche.

Le terapie sistemiche servono solo come aggiunta al trattamento fondamentale - chirurgia adeguata e/o radioterapia - per i pazienti senza AF che hanno una malattia localmente avanzata. Nei pazienti con AF, la più alta possibilità di sopravvivenza libera da malattia a lungo termine si ottiene con un intervento chirurgico adeguato (e/o possibilmente con radioterapia). A causa dell'elevata incidenza di complicanze legate agli agenti citotossici nei pazienti con AF, i rischi dell'integrazione della chemioterapia citotossica nel regime di trattamento superano i potenziali benefici nella maggior parte delle situazioni. Pertanto, l'uso di agenti citotossici in pazienti affetti da AF che hanno tumori della testa e del collo localmente avanzati o ricorrenti e/o metastatici è fortemente sconsigliato. Per casi selezionati in cui si devono prendere in considerazione la chemioterapia e/o la terapia biologica o l'immunoterapia, si raccomanda che il trattamento sia erogato in centri con una vasta esperienza nella gestione dei tumori della testa e del collo e dell'AF.

Table 1. Terapie sistemiche per HNSCC in pazienti con anemia di Fanconi.

Tipo di tumore	N	Chemioterapia	Cicli	Risultato
SCC tonsilla [54]	1 ¶	Cisplatina (40 mg/m ²)	X1	Mielotossicità fatale
SCC ipofaringe [55]	1 ¶	Cisplatina (100 mg/m ²)	X1	Mielotossicità fatale
SCC esofago [56]	1 ‡	Cisplatina (33 mg/m ²) 5-FU (1000 mg/m ²)	X1	Grave diarrea e mielotossicità; risposta parziale che consente la chirurgia
SCC lingua [57]	1 ‡	Cisplatina (8 mg) 5-FU (60 mg)	X1	Grave tossicità; nessuna risposta del tumore
SCC polmone [58]	1 ‡	Carboplatina (AUC 3 d1) Gemcitabina (1250 mg/m ² d1,8)	X2	Polmonite; risposta parziale che consente la chirurgia
SCC testa e collo [8]	3 (2 ¶ + 1 ‡)	N/A	N/A	Tutti sono morti di malattia
SCC vulva [59]	1 ¶	Cisplatina (40 mg/m ²)	X1	Sepsi fungina fatale
SCC lingua [60]	1 ¶	Cetuximab	X8	Neutropenia, mucosite, colestasi
SCC testa e collo [32]	1	Carboplatina e paclitaxel	X2	Pancitopenia, colite, epatotossicità
	1 ¶ ‡	Cetuximab	Severa	Grave tossicità con radioterapia, ben tollerata con risposta tumorale come agente singolo
	1 ¶	Cetuximab	Severa	Ben tollerato
	1	Cetuximab ¶ and nivolumab ‡	Severa, X3	Cetuximab ben tollerato, aveva encefalite indotta da nivolumab
	1	Cetuximab ¶, paclitaxel (20-80 mg/m ² /week) ‡, tremelimumab ‡, durvalumab ‡	Severa	Ha tollerato bene il trattamento, è morto di malattia
SCC testa e collo [10]	3 ¶	Cetuximab	Severa	Citopenia in 1 paziente
	3	Chemioterapia convenzionale	N/A	Severe complicazioni in 1 paziente

La chemioterapia è stata somministrata come modalità singola (‡) o in concomitanza con la radioterapia (¶). **Abbreviazioni:** AUC, area sotto la curva; N, numero di pazienti trattati con chemioterapia in ogni referto; N / A, non disponibile; SCC, carcinomi a cellule squamose.

Riabilitazione e modifica dello stile di vita Post-trattamento del cancro alla testa e al collo

Il trattamento dell'HNSCC può essere debilitante. La riabilitazione dovrebbe essere avviata, se necessario, per ottimizzare i risultati funzionali, psicologici e professionali del paziente. Gli effetti collaterali negativi della rimozione chirurgica del tumore sulla parola e sulla deglutizione richiedono l'intervento di specialisti fisici e della riabilitazione (ad es. Esercizi per il collo e le spalle, terapia del linguaggio e della deglutizione, ecc.). Inoltre, anche le corde vocali paralizzate e la stenosi o l'ostruzione della faringe richiedono un intervento. L'uso di cosmetici al viso è fondamentale per la riabilitazione psicologica. Dopo la radioterapia, i pazienti possono richiedere la gestione della xerostomia, cure odontoiatriche e prevenzione delle complicanze correlate alla fibrosi come il trisma. I pazienti devono essere sottoposti a cure a lungo termine in particolare per quanto riguarda la gestione dentale. Il monitoraggio della dentatura deve essere mantenuto e devono essere avviate misure di prevenzione per la carie, compreso l'uso di trattamenti al fluoro in tutti i pazienti. Dopo la chemioterapia, i pazienti possono richiedere la gestione della funzione renale, dell'udito e del danno ai nervi periferici.

Sommario

I pazienti con AF hanno un rischio maggiore di sviluppare un carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC) aggressivo, in particolare del cavo orale. Fino a quando non saranno disponibili nuove misure terapeutiche e preventive, i modi più immediati per ridurre lo sviluppo e la morbilità dell'HNSCC nei pazienti con AF sono l'astinenza rigorosa da tabacco e alcol, evitare il fumo passivo, il mantenimento dell'igiene orale e lo screening di routine aggressivo sono. Gli esami precoci e frequenti della testa e del collo, comprese le valutazioni attente della cavità orale e la laringoscopia a fibre ottiche flessibili, sono misure di sorveglianza importanti. Un'adeguata resezione chirurgica rimane il cardine del trattamento per i pazienti con AF, perché la radioterapia e la chemioterapia sono scarsamente tollerate. Se la radioterapia e la chemioterapia sono necessarie per i tumori avanzati, devono essere utilizzate con cautela e da medici esperti nell'identificazione, prevenzione e trattamento delle complicanze associate.

Il Fanconi Anemia Research Fund riconosce i seguenti contributi degli autori alla 5a edizione:

Bhuvanesh Singh, MD, PhD *

Joel Greenberger, MD

David Kutler, MD

William William, MD

** Presidente del comitato capitolare*

Riferimenti:

1. Ries, L.A.G., et al., *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005*. 2008, National Cancer Institute: Bethesda, MD.
2. Blot, W.J., et al., *Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer*. *Cancer Res*, 1988. 48(11): p. 3282-7.
3. Maier, H., et al., *Chronic alcohol consumption--the key risk factor for pharyngeal cancer*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994. 110(2): p. 168-73.
4. Sanghvi, L.D., D.N. Rao, and S. Joshi, *Epidemiology of head and neck cancers*. *Semin Surg Oncol*, 1989. 5(5): p. 305-9.
5. Hording, U., S. Daugaard, and J.E. Bock, *Human papillomavirus, Epstein-Barr virus, and cervical carcinoma in Greenland*. *Int J Gynecol Cancer*, 1992. 2(6): p. 314-7.
6. Alter, B.P., *Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001*. *Cancer*, 2003. 97(2): p. 425-40.
7. Alter, B.P., et al., *Cancer in Fanconi anemia*. *Blood*, 2003. 101(5): p. 2072.
8. Kutler, D.I., et al., *High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003. 129(1): p. 106-12.
9. Rosenberg, P.S., M.H. Greene, and B.P. Alter, *Cancer incidence in persons with Fanconi anemia*. *Blood*, 2003. 101(3): p. 822-6.
10. Kutler, D.I., et al., *Natural history and management of Fanconi anemia patients with head and neck cancer: A 10-year follow-up*. *Laryngoscope*, 2016. 126(4): p. 870-9.
11. Morris, L.G., et al., *Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer*. *J Clin Oncol*, 2011. 29(6): p. 739-46.
12. Neveling, K., et al., *Genotype-phenotype correlations in Fanconi anemia*. *Mutat Res*, 2009. 668(1-2): p. 73-91.
13. Guardiola, P., et al., *Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome*. *Blood*, 2004. 103(1): p. 73-7.
14. Rosenberg, P.S., et al., *Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants*. *Blood*, 2005. 105(1): p. 67-73.
15. Mawardi, H., et al., *Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes*. *Bone Marrow Transplant*, 2011. 46(6): p. 884-91.
16. de Araujo, M.R., et al., *High prevalence of oral human papillomavirus infection in Fanconi's anemia patients*. *Oral Dis*, 2011. 17(6): p. 572-6.
17. Kutler, D.I., et al., *Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. *J Natl Cancer Inst*, 2003. 95(22): p. 1718-21.
18. Alter, B.P., et al., *Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: a search for human papillomavirus*. *Int J Cancer*, 2013. 133(6): p. 1513-5.
19. van Zeeburg, H.J., et al., *Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. *J Natl Cancer Inst*, 2008. 100(22): p. 1649-53.
20. Hoskins, E.E., et al., *Fanconi anemia deficiency stimulates HPV-associated hyperplastic growth in organotypic epithelial raft culture*. *Oncogene*, 2009. 28(5): p. 674-85.

21. Park, J.W., et al., *Deficiencies in the Fanconi anemia DNA damage response pathway increase sensitivity to HPV-associated head and neck cancer*. Cancer Res, 2010. 70(23): p. 9959-68.
22. Cohen, N., S. Fedewa, and A.Y. Chen, *Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population*. Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2018. 30(4): p. 381-95.
23. Farquhar, D.R., et al., *Poor oral health affects survival in head and neck cancer*. Oral Oncol, 2017. 73: p. 111-17.
24. Hashim, D., et al., *The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium*. Ann Oncol, 2016. 27(8): p. 1619-25.
25. Singhvi, H.R., A. Malik, and P. Chaturvedi, *The Role of chronic mucosal trauma in oral cancer: A Review of Literature*. Indian J Med Paediatr Oncol, 2017. 38(1): p. 44-50.
26. Han, T.J., et al., *Synchronous multifocal HPV-related neoplasm involving both the genital tract and the head-and-neck area: a case report of Fanconi anemia*. Radiother Oncol, 2009. 92(1): p. 138-41.
27. van Zeeburg, H.J., et al., *Re: Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. J Natl Cancer Inst, 2004. 96(12): p. 968; author reply 968-9.
28. D'Souza, G., et al., *Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection*. J Infect Dis, 2009. 199(9): p. 1263-9.
29. D'Souza, G., et al., *Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer*. N Engl J Med, 2007. 356(19): p. 1944-56.
30. Alter, B.P., *Fanconi's anemia, transplantation, and cancer*. Pediatr Transplant, 2005. 9 Suppl 7: p. 81-6.
31. Velleuer, E., et al., *Diagnostic accuracy of brush-biopsy based cytology for the early detection of oral cancer and precursors in Fanconi anemia*. Cancer Cytopathology, 2020: p. 1-11.
32. Beckham, T.H., et al., *Treatment modalities and outcomes of Fanconi anemia patients with head and neck squamous cell carcinoma: Series of 9 cases and review of the literature*. Head Neck, 2019. 41(5): p. 1418-26.
33. D'Cruz, A.K., et al., *Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer*. N Engl J Med, 2015. 373(6): p. 521-9.
34. Alkaabi, M., et al., *Double paddle free fibular flap for reconstruction of the composite facial tumour in patient with Fanconi's anaemia*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2009. 62(11): p. e471-3.
35. Chao, J.W., et al., *Free fibular flap reconstruction of the mandible in a patient with Fanconi anemia*. Plast Reconstr Surg, 2010. 125(2): p. 61e-63e.
36. Kaplan, K.A., et al., *Sequential second free flap for head and neck reconstruction in a patient with fanconi anemia and metachronous squamous cell carcinoma*. Plast Reconstr Surg, 2011. 128(1): p. 18e-9e.
37. Shah, J., S. Patel, and B. Singh, *Head and neck surgery and oncology*, 4th ed. 2012, Edinburgh: Mosby.
38. Sessions, R. and M.S. Keis, *Head and neck cancer: a multidisciplinary approach*, 4th ed. 2013, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
39. Berhane, H., et al., *Amelioration of irradiation induced oral cavity mucositis and distant bone marrow suppression in Fancd2-/- (FVB/N) mice by intraoral JP4-039/F15*. Radiation Research, 2014. 182: p. 35-49.

40. Shinde, A., et al., *Intraoral mitochondrial-targeted GS-nitroxide, JP4-039, radioprotects normal tissue in tumor-bearing radiosensitive Fancd2(-/-) (C57BL/6) mice*. Radiat Res, 2016. 185(2): p. 134-50.
41. Willis, J., et al., *Amelioration of head and neck irradiation-induced mucositis and distant marrow suppression in Fanca-/- and Fancg-/- mice by intraoral administration of GS-nitroxide (JP4-039)*. Radiation Research, 2018. 189: p. 560-78.
42. Bernier, J., et al., *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. N Engl J Med, 2004. 350(19): p. 1945-52.
43. Cooper, J.S., et al., *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2004. 350(19): p. 1937-44.
44. Bernier, J., et al., *Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501)*. Head Neck, 2005. 27(10): p. 843-50.
45. Denis, F., et al., *Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma*. J Clin Oncol, 2004. 22(1): p. 69-76.
46. Pignon, J.P., et al., *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients*. Radiother Oncol, 2009. 92(1): p. 4-14.
47. Bonner, J.A., et al., *Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2006. 354(6): p. 567-78.
48. Gillison, M.L., et al., *Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial*. Lancet, 2019. 393(10166): p. 40-50.
49. Mehanna, H., et al., *Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial*. Lancet, 2019. 393(10166): p. 51-60.
50. Vermorken, J.B., et al., *Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer*. N Engl J Med, 2008. 359(11): p. 1116-27.
51. Cohen, E.E.W., et al., *Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study*. Lancet, 2019. 393(10167): p. 156-167.
52. Ferris, R.L., et al., *Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2016. 375(19): p. 1856-67.
53. Ijaz, A., et al., *Significant risk of graft-versus-host disease with exposure to checkpoint inhibitors before and after allogeneic transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2019. 25(1): p. 94-9.
54. Spanier, G., et al., *Fatal course of tonsillar squamous cell carcinoma associated with Fanconi anaemia: a mini review*. J Craniomaxillofac Surg, 2012. 40(6): p. 510-5.
55. Tan, I.B., et al., *Fanconi's anemia in adulthood: chemoradiation-induced bone marrow failure and a novel FANCA mutation identified by targeted deep sequencing*. J Clin Oncol, 2011. 29(20): p. e591-4.
56. Hosoya, Y., et al., *Successful treatment of esophageal squamous cell carcinoma in a patient with Fanconi anemia*. Jpn J Clin Oncol, 2010. 40(8): p. 805-10.
57. Masserot, C., et al., *Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation*. Cancer, 2008. 113(12): p. 3315-22.

58. Dudek, A.Z., et al., *Neoadjuvant chemotherapy with reduced-dose carboplatin and gemcitabine for non-small cell lung cancer in a patient with Fanconi anemia*. J Thorac Oncol, 2008. 3(4): p. 447-50.
59. Carvalho, J.P., et al., *Squamous cell vulvar carcinoma associated with Fanconi's anemia: a case report*. Int J Gynecol Cancer, 2002. 12(2): p. 220-2.
60. Wong, W.M., et al., *Squamous cell carcinoma of the oral tongue in a patient with Fanconi anemia treated with radiotherapy and concurrent cetuximab: a case report and review of the literature*. Head Neck, 2013. 35(10): p. E292-8.

Capitolo 6 - Assistenza sanitaria orale per pazienti con anemia di Fanconi

Introduzione

La salute della bocca e delle strutture cranio-facciali circostanti è fondamentale per la salute generale. Tutti i pazienti con anemia di Fanconi (AF), indipendentemente dall'età, devono cercare cure odontoiatriche professionali ed eseguire adeguate pratiche di igiene orale a casa per prevenire e controllare malattie, condizioni e lesioni orali e cranio-facciali. Con poche eccezioni, il trattamento odontoiatrico è simile per i pazienti affetti da AF e per gli individui nella popolazione generale. Questo capitolo fornisce una guida sulla cura dentale e sul mantenimento della salute orale per i pazienti con AF e istruisce i dentisti su particolari aspetti dell'AF che possono influire sul trattamento dentale.

Importanza dell'igiene orale

Una buona igiene orale riduce il rischio di problemi di salute orale come carie, gengiviti e parodontiti. Diversi studi hanno suggerito che una buona igiene orale riduce anche il rischio di tumori come il carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC) [1] e il cancro esofageo [2]. L'incidenza di HNSCC nei pazienti con AF è da 500 a 700 volte superiore rispetto alla popolazione generale (vedere il Capitolo 5). Pertanto, è importante che i pazienti con AF mantengano l'igiene orale raccomandata e le routine di cure odontoiatriche professionali riassunte in questo capitolo. La cavità orale ospita una varietà di microrganismi, noti anche come microbiota orale. Questa comunità di microrganismi è composta prevalentemente da batteri, sebbene possano essere presenti anche funghi e virus. Vi è una crescente evidenza del potenziale contributo dei microrganismi orali e dell'infiammazione orale nello sviluppo di HNSCC nella popolazione generale [3-7]. Livelli elevati di specie batteriche, come *Helicobacter pylori*, *Neisseria*, *Veillonella* e *Fusobacterium nucleatum*, sono stati associati a tumori, compreso il cancro gastrico, esofageo e del colon [8-10]. Inoltre, la parodontite, mediata dai batteri orali e dall'infiammazione, è stata suggerita come un possibile fattore di rischio per HNSCC [5]. Anche se queste associazioni non implicano un nesso di causalità, è prudente controllare le condizioni che possono portare a gengiviti e parodontiti attraverso pratiche di igiene orale adeguate e di routine.

Spazzolino da denti

La placca dentale sulla superficie dei denti contiene uno spesso film di batteri che può essere rimosso solo da un dentista o spazzolando con uno spazzolino da denti. La superficie della lingua è anche fortemente popolata da microrganismi, che possono contribuire ad alitosi e malattie

gingivali. Per la cura della persona, lavare i denti con lo spazzolino due volte al giorno e curare la pulizia quotidiana della lingua sono il metodo più efficace per rimuovere placca e batteri e prevenire malattie gengivali e carie. Gli spazzolini manuali ed elettrici sono complessivamente equivalenti nella loro capacità di rimuovere la placca. Se un individuo presenta limitazioni fisiche che possono influire sulla sua capacità fisica di mantenere e utilizzare uno spazzolino da denti, potrebbe essere necessario impiegare ausili adattivi. I genitori di bambini piccoli con AF dovrebbero spazzolare i denti del bambino fino a quando il bambino non può farlo in modo competente e indipendente. La frequenza della pulizia dei denti dovrebbe essere aumentata nei pazienti che hanno un alto rischio di carie, come gli individui con flusso salivare ridotto, noto come xerostomia. La xerostomia può verificarsi in pazienti affetti da AF [11] e può svilupparsi come effetto collaterale di alcuni farmaci, stress, ansia, diabete, disidratazione, malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) o radioterapia per i tumori della testa e del collo.

Dentifrici

I pazienti devono utilizzare un dentifricio contenente fluoro, che è l'agente più efficace per prevenire la carie. Molti dentifrici naturali non contengono fluoro e quindi non aiutano a ridurre il rischio di carie. Alcuni dentifrici contengono un antimicrobico, il triclosan, presente anche in una serie di detergenti e scrub per la pelle. Un numero crescente di studi suggerisce che il triclosan può alterare la regolazione ormonale e ci sono preoccupazioni circa l'emergere di batteri resistenti al triclosan. Sebbene i potenziali effetti dannosi del triclosan rimangano inconcludenti, si consiglia ai pazienti con AF di evitare i prodotti contenenti triclosan a causa della loro predisposizione ai disturbi endocrini.

Alcuni dentifrici sbiancanti contengono agenti abrasivi e additivi chimici, come il bicarbonato di sodio o il pirofosfato di sodio, per aiutare ad abbattere e rimuovere le macchie di superficie. I dentifrici sbiancanti possono anche contenere agenti sbiancanti, come il perossido di idrogeno o il perossido di carbammide, che possono essere motivo di preoccupazione per i pazienti con AF a causa dei potenziali effetti cancerogeni del perossido. Pertanto, i dentifrici sbiancanti non valgono i potenziali effetti sulla salute che potrebbero essere causati dall'esposizione al perossido di idrogeno.

Dispositivi per la rimozione della placca

La placca che si forma tra i denti è praticamente irraggiungibile con lo spazzolino da denti, ma deve essere rimossa almeno una volta al giorno con il filo interdentale per prevenire malattie gengivali e carie. Sono disponibili vari dispositivi per la rimozione della placca, tra cui filo interdentale, nastro, pulitori interdentali elettrici, bastoncini di legno e spazzolini interdentali a ciuffi. La scelta del

dispositivo dovrebbe essere basata sull'anatomia dei denti e sulla destrezza del paziente; pertanto, i pazienti con AF che hanno anomalie della mano e del braccio potrebbero aver bisogno di sperimentare per trovare un dispositivo che funzioni bene e sia facile da manipolare.

Colluttori e trattamenti topici al fluoro

I colluttori contenenti fluoro possono essere utilizzati per prevenire la carie, i colluttori contenenti antimicrobici possono prevenire sia la carie che le malattie gengivali ed entrambi i tipi di colluttori possono essere utilizzati per migliorare l'odore dell'alito. Tuttavia, molti colluttori contengono alcol, con concentrazioni comprese tra il 6 e il 26,9%. È noto che l'alcol aumenta il rischio di HNSCC (vedere il Capitolo 5) e si raccomanda ai pazienti con AF di evitare l'uso di colluttori che contengono alcol. Sono disponibili colluttori senza alcool e sembrano essere efficaci quanto i loro omologhi contenenti alcol [12]. I colluttori che contengono composti per uccidere i batteri, inclusa la clorexidina (CHX) o altri antimicrobici, possono fornire un'efficace rimozione della placca in circostanze in cui la rimozione meccanica della placca non è possibile, come dopo procedure chirurgiche orali. Negli Stati Uniti, i colluttori che contengono antibiotici sono disponibili solo su prescrizione medica e generalmente devono essere miscelati da un farmacista. I colluttori che contengono iodopovidone non devono essere utilizzati da pazienti allergici allo iodio, bambini di età inferiore a 6 anni, pazienti con disturbi della tiroide o pazienti che assumono litio. Sono disponibili numerosi colluttori per aiutare a controllare l'accumulo di placca. Alcuni di questi contengono lo 0,05% di cetilpiridinio cloruro, un composto che uccide i batteri, o oli essenziali fenolici, che riducono anche la placca e la gengivite. Tuttavia, i pazienti devono essere consapevoli che molte di queste formulazioni hanno un contenuto di alcol del 20% o superiore e dovrebbero essere evitate. Sono disponibili formulazioni senza alcool che sembrano altrettanto efficaci [13]. I trattamenti topici al fluoro sono disponibili da banco o su prescrizione e sono adatti per l'uso nei bambini e negli adulti. I trattamenti topici al fluoro possono essere applicati da soli utilizzando gel, colluttori. Il metodo di applicazione deve essere scelto in base alla capacità del paziente di utilizzare il metodo di applicazione.

Assistenza sanitaria orale professionale

Tutti i pazienti affetti da AF richiedono cure odontoiatriche professionali. Il team di assistenza sanitaria dentale dovrebbe includere un dentista e un igienista dentale che siano consapevoli della complessità dei problemi di salute orale nei pazienti con AF e, se necessario, possono includere altri specialisti dentali. Quando appropriato, il team di assistenza sanitaria dentale lavorerà in stretta

collaborazione con lo specialista di assistenza sanitaria primaria AF per fornire cure coordinate e complete.

Esami orali

Gli individui dovrebbero ricevere esami del cavo orale e dentali di routine ogni sei mesi. Gli esami possono essere effettuati più frequentemente se si verificano cambiamenti nelle condizioni mediche e/o dentali del paziente, come lo sviluppo di parodontite, diabete o xerostomia. Inoltre, i pazienti affetti da AF mostrano un aumentato rischio di sviluppare HNSCC o cancro orale; pertanto, gli obiettivi primari degli esami del cavo orale professionali includono la prevenzione e la diagnosi precoce di malattie orali come la carie dentale, la gengivite, la parodontite e il cancro orale. I metodi di esame del cavo orale per l'individuazione del cancro in pazienti con AF e le raccomandazioni per la biopsia sono discussi nel Capitolo 5.

Durante un esame, il dentista dovrebbe analizzare l'interno della bocca così come i tessuti molli della testa e del collo; eventuali risultati sospetti dovrebbero essere ulteriormente studiati. La carie può essere rilevata dall'esame clinico e radiografico delle superfici dentali. I cambiamenti nel colore, nella consistenza e nel contorno delle gengive possono rivelare lo sviluppo di gengiviti e parodontiti. Inoltre, l'infiammazione gengivale e l'accumulo di placca sono coinvolti nello sviluppo della malattia parodontale, che è stata associata ad un aumentato rischio di cancro della testa e del collo. Pertanto, le visite dal dentista consentono anche al team odontoiatrico di valutare le pratiche di igiene orale del paziente.

Radiografie

Molte malattie orali non possono essere rilevate con un esame visivo o fisico. Le radiografie dentali possono aiutare il dentista a rilevare piccole carie tra i denti, diagnosticare malattie gengivali e ossee e alcuni tipi di tumori e pianificare meglio gli interventi chirurgici. Queste immagini possono aiutare a rilevare e trattare questi problemi nascosti in una fase iniziale prima che sia necessario un trattamento più ampio. Le radiografie e altre modalità di immagine vengono utilizzate per diagnosticare e monitorare le malattie del cavo orale, nonché per monitorare lo sviluppo dentofacciale e l'esito della terapia o la prognosi. Tuttavia, le radiografie dovrebbero essere eseguite solo quando ci si aspetta che possano dare ulteriori informazioni utili ad una migliore cura del paziente. Pertanto, il dentista deve valutare i vantaggi di un esame radiografico rispetto al rischio di esporre un paziente ai raggi X, i cui effetti si accumulano da più fonti nel tempo. Sulla base della storia clinica del paziente e della vulnerabilità alla malattia orale, il dentista può effettuare questa valutazione nell'interesse di ciascun paziente. *L'American Dental Association e la Food and Drug Administration* degli Stati Uniti hanno ideato raccomandazioni per la selezione dei pazienti per gli

esami radiografici dentali [14], che possono servire per i dentisti che trattano pazienti affetti da AF. Secondo questo documento, si consiglia al dentista di effettuare un esame clinico, considerare i segni, i sintomi e le cliniche del paziente, nonché considerare l'età del paziente e la vulnerabilità ai fattori ambientali che possono influire sulla salute del cavo orale. Queste informazioni diagnostiche e valutative possono determinare il tipo di immagine da utilizzare o la frequenza del suo utilizzo. Una volta determinata la necessità di radiografie, il dentista dovrebbe compiere uno sforzo consapevole per ridurre i rischi di radiazioni delle radiografie dentali, compresa la limitazione del numero di radiografie, utilizzando dispositivi di protezione (Es., Grembiuli con piombo e collari tiroidei) e pellicole ad alta velocità e immagine digitale.

Esposizione alle radiazioni da radiografie dentali

Se eseguite correttamente, le radiografie dentali forniscono un'esposizione limitata alle radiazioni (Tabella 1). In effetti, le sorgenti naturali di radiazioni possono fornire una maggiore esposizione alle radiazioni rispetto alle radiografie dentali. Ad esempio, un esame radiografico dentale panoramico può esporre un paziente a solo 1 millirem circa, mentre un volo attraverso il paese espone un individuo a 5 millirem di radiazioni cosmiche. Inoltre, il Consiglio nazionale per la protezione dalle radiazioni stima che il residente medio negli Stati Uniti riceve circa 360 millirem di radiazioni ogni anno. L'esposizione può essere ulteriormente ridotta al minimo con l'uso di radiografie digitali [15].

Tabella 1. Dosi di radiazioni efficaci da varie procedure radiografiche dentali [16].

Tipi di radiografie	μSv	mSv	mrem
Panoramica	6 – 11	0.006 - 0.011	0.6 - 1.1
Cefalometrica	6 – 11	0.006 - 0.011	0.6 - 1.1
Tomogramma dell'ATM	2	0.002	0.2
Intraorale bocca piena	10 – 15	0.01 – 0.015	1 – 1.5
Bitewings (4 radiografie)	2 – 3	0.002 – 0.003	0.2 – 0.3
Mandibola CT	150 – 700	0.15 – 0.7	15 - 70
PA e lat. radiografia del torace (per confronto)	170	0.17	17
Radiazione di fondo all'anno (per confront)	3,600	3.6	360

Trattamenti dentali restaurativi

Otturazioni e materiali da restauro

Le otturazioni dentali possono essere utilizzate per ripristinare la funzionalità dei denti che sono stati danneggiati o sono cariati. Sono disponibili diversi materiali per otturazioni dentali. Le otturazioni in amalgama, che sono fatte di mercurio, argento, stagno, rame e altri metalli in tracce, sono state ampiamente utilizzate per molti decenni. Le otturazioni in amalgama sono facili da posizionare, resistenti e hanno una buona longevità. Tuttavia, non è chiaro se il mercurio nelle otturazioni in amalgama sia dannoso per la salute [17]. Pertanto, l'uso di otturazioni in amalgama in pazienti con AF dovrebbe essere limitato fino a quando non saranno disponibili ulteriori ricerche. Le resine sintetiche del colore dei denti note come resine composite possono essere utilizzate come materiale da restauro o adesivo. Le resine composite sono approvate per l'uso su tutti i denti e possono sostituire l'uso dell'amalgama nei denti molari. Tuttavia, i pazienti devono essere avvertiti che le otturazioni in composito sono associate a una maggiore incidenza di carie secondaria e sensibilità dei denti. Le resine composite possono essere fonte di potenziale preoccupazione per i pazienti affetti da AF a causa della presenza di bisfenolo A (BPA), che può avere proprietà estrogeniche di disturbo endocrino. Tuttavia, i potenziali effetti dannosi del BPA rimangono controversi e non sono stati ancora riconosciuti rischi inaccettabili per il paziente [18]. Inoltre, l'esposizione al BPA può essere ridotta pulendo e risciacquando le superfici di sigillanti e compositi subito dopo il posizionamento [19]. Il modo migliore per evitare la necessità di materiali da restauro è ridurre il rischio di carie per il paziente. Ciò può essere ottenuto mirando a un'igiene orale ottimale a casa, seguendo una dieta equilibrata (a basso contenuto di saccarosio) e assumendo appropriate quantità di fluoro.

Trattamento ortodontico

L'uso di placchette (bracket) per riposizionare i denti non dovrebbe rappresentare un problema per i pazienti con AF che non sono neutropenici o immunocompromessi. Tuttavia, le staffe e i fili sulle placchette (bracket) possono causare traumi e infiammazioni croniche in alcuni pazienti. Poiché negli studi clinici è stato riportato che l'irritazione fisica cronica è associata al cancro del cavo orale [20, 21], dovrebbero essere compiuti sforzi per prevenire tale irritazione nei pazienti con AF. Recentemente, sono stati sviluppati nuovi metodi di trattamento ortodontico che utilizzano allineatori trasparenti che in alcuni casi evitano la necessità di attacchi e fili tradizionali.

Impianti dentali

Gli impianti dentali sono cilindri in titanio che vengono impiantati nell'osso mascellare per sostituire i denti mancanti. Agiscono come radici artificiali per tenere in posizione corone o protesi. Va notato che l'AF non è una controindicazione per gli impianti dentali. Un paziente con AF dovrebbe essere stabile (cioè non immunocompromesso e non trombocitopenico) e soddisfare tutti i requisiti di routine per gli impianti, come un volume osseo sufficiente e la capacità di mantenere una buona igiene orale.

Chirurgia orale

I chirurghi orali e maxillo-facciali sono coinvolti nella diagnosi e nella gestione di malattie, lesioni e difetti della regione orale e maxillo-facciale. I motivi comuni per visitare il chirurgo orale includono la rimozione dei denti (inclusa la rimozione dei terzi molari), il trattamento delle infezioni dentali, la biopsia delle lesioni orali o la ricostruzione con impianti dentali. I pazienti possono anche aver bisogno di vedere un chirurgo orale per il trattamento di traumi alla regione orale o alle ossa facciali. La maggior parte delle procedure può essere eseguita in modo sicuro e confortevole nello studio del chirurgo orale, dove viene spesso utilizzata la sedazione. Le tecniche di sedazione utilizzate in uno studio di chirurgia orale sono molto simili a quelle utilizzate durante l'aspirato o la biopsia del midollo osseo di un paziente con AF. I pazienti con AF che non sono immunocompromessi e non trombocitopenici di solito possono essere trattati in modo di routine. Il chirurgo orale potrebbe aver bisogno di consultare l'ematologo del paziente per qualsiasi domanda o dubbio.

Manifestazioni orali associate all'Anemia di Fanconi

L'anemia di Fanconi può manifestarsi in numerosi modi nella cavità orale dei pazienti con la malattia. Molte di queste manifestazioni si verificano anche in bambini sani, quindi non è chiaro se siano associate all'AF stessa o piuttosto ai trattamenti per l'insufficienza del midollo osseo (BMF), come la chemioterapia e le radiazioni utilizzate durante il trapianto di cellule ematopoietiche (HCT), che sono note influenzare negativamente lo sviluppo di denti e mascelle nei bambini di età inferiore ai 12 anni. Indipendentemente da ciò, è importante che i pazienti affetti da AF siano valutati per problemi di sviluppo dentale e scheletrico che includono:

- Agenesia, microdentia o micrognazia
- Denti soprannumerari o sviluppo ritardato di denti permanenti
- Cambiamenti nel colore dello smalto dei denti o forma anormale del dente, rotazione o

posizione

- Sviluppo ritardato dei denti (solitamente denti permanenti), inclusa perdita ritardata di denti primari ed eruzione di denti permanenti rispetto a coetanei sani.

Ulcere orali

Le ulcere orali si verificano frequentemente nei pazienti con AF e possono causare ansia a causa dell'elevato rischio di cancro orale in questi individui. Le ulcere orali o eventuali lesioni orali che non si risolvono devono essere valutate da un operatore sanitario. La lesione orale più grave associata all'AF è il cancro orale (vedi Capitolo 5). È estremamente importante per i medici distinguere tra afte, ulcerazioni causate da una condizione nota come stomatite aftosa e ulcerazioni orali dovute ad altre potenziali cause. Le ferite di ulcera sono lesioni che spesso si sviluppano dopo un trauma relativamente lieve e guariscono entro circa 4-7 giorni. La stomatite aftosa è caratterizzata da più ulcere che si verificano contemporaneamente e possono ripresentarsi anche una volta al mese. La maggior parte dei casi di stomatite aftosa può essere trattata con steroidi topici applicati direttamente sull'ulcera (Tabella 2).

Tabella 2. Gestione delle ulcerazioni ricorrenti.

Trattamento	Scheda dosi e trattamento
Anestetici topici	Lidocaina viscosa al 2%; soluzione di doxepina
Agenti di rivestimento topici	Film di idrossipropilcellulosa (Zilactin)
Corticosteroidi topici	Gel di clobetasolo allo 0,05%; Gel di flucinonide allo 0,05%; 0,1 mg / ml di desametasone elisir; inalatore di budesonide
Iniezione intralesionale	40 mg / ml di triamcinolone (0,1 - 0,3 ml)
Terapia sistemica	0,5-1 mg / kg di prednisone; talidomide

Ulcere della bocca neutropeniche

I pazienti che hanno neutropenia possono sviluppare ulcere orali clinicamente indistinguibili dalle afte. Tali ulcere neutropeniche possono svilupparsi spontaneamente o dopo un lieve trauma (come una lieve lesione da morso), ma tendono a peggiorare e diventare dolorose. Le ulcere neutropeniche possono essere un'indicazione precoce di malattie del midollo osseo, come l'anemia aplastica o la leucemia, sebbene siano spesso presenti ulteriori segni e sintomi sistemici di malattia del midollo osseo. Inoltre, le terapie antitumorali come la chemioterapia possono causare neutropenia grave e ulcerazioni neutropeniche.

Ulcere della bocca indotte da virus

Le infezioni ricorrenti da virus herpes simplex (HSV) possono causare ulcerazioni della mucosa orale e del labbro. Queste lesioni sono spesso associate alla disfunzione immunitaria che spesso

accompagna una grave anemia aplastica, sindrome mielodisplastica e leucemia. Le lesioni possono anche insorgere dopo chemioterapia ad alte dosi o trapianto di cellule ematopoietiche (HCT).

Problemi di salute orale associati alle ossa con insufficienza del midollo

L'insufficienza del midollo osseo (BMF) contribuisce a significativi problemi di salute orale tra cui aumento delle infezioni batteriche, virali e fungine, ingrossamento delle gengive, sanguinamento, dolore e altre neuropatie facciali. La Tabella 3 descrive le cause alla base di questi problemi di salute orale nei pazienti con AF e fornisce raccomandazioni per la gestione.

Tabella 3. Gestione dei problemi di salute orale durante l'insufficienza del midollo osseo.

Problemi di salute orale	Cause	Gestione
Sanguinamento	Trombocitopenia	Evitare traumi orali; prevenire l'infezione
Infezioni batteriche	Perdita di globuli bianchi, soprattutto neutrofili; infezione secondaria di lesioni orali traumatiche	Mantenere un'eccellente igiene orale; collutori antibatterici; antibiotici sistemici per infezioni gravi
Infezioni fungine (principalmente lievito)	Perdita di globuli bianchi, soprattutto neutrofili; perdita della funzione delle ghiandole salivari; uso di antibiotici sistemici	Antimicotici topici (nistatina o clotrimazolo) per infezioni da lieviti orali; antimicotici sistemici per infezioni estese
Infezioni virali (virus dell'herpes simplex, virus della varicella zoster, citomegalovirus o virus del gruppo Cocksackie)	Disfunzione immunitaria, inclusa neutropenia	Farmaci antivirali sistemici (aciclovir o valaciclovir)
Guarigione ritardata dei tessuti orali	Perdita di globuli bianchi, in particolare neutrofili, con conseguente infezioni secondarie; anemia grave	Ottenere la chiusura primaria dell'estrazione o dei siti chirurgici; ridurre il rischio di traumi e irritazioni; prevenire l'infezione secondaria
Ingrandimento delle gengive, sanguinamento e dolore	Accumulo di cellule leucemiche nel tessuto gengivale, solitamente in risposta a gengiviti; ingrossamento delle gengive indotto da farmaci	Mantenere un'eccellente igiene orale; curare la malattia leucemica; considerare la modifica del farmaco
Neuropatie facciali e orali (danni ai nervi)	Compressione dei fasci nervosi da parte delle cellule leucemiche, con conseguente intorpidimento e formicolio	Trattare la malattia leucemica

Igiene orale prima e dopo il trapianto della cellula emopoietica

Il trattamento e la gestione del BMF può provocare un ampio spettro di complicanze orali per i pazienti con AF. Prevenire e controllare le complicanze orali può migliorare la qualità della vita del paziente e, in molti casi, potenzialmente migliorare i risultati del trattamento del paziente.

Esame orale del trapianto di cellule pre-ematopoietiche

Prima del trattamento per BMF con HCT, i pazienti devono sottoporsi a un esame del cavo orale completo e ad una valutazione odontoiatrica. Le cure odontoiatriche dovrebbero concentrarsi sull'eliminazione di eventuali malattie orali e dentali che potrebbero contribuire a complicazioni orali durante il trattamento. I denti con una prognosi a lungo termine sfavorevole a causa della malattia paradontale e/o i denti ritenuti non curabili devono essere estratti. In situazioni in cui le estrazioni non sono possibili a causa dello stato di salute del paziente, gli antibiotici a rilascio prolungato possono essere applicati in tasche parodontali profonde per ridurre i livelli di batteri nella regione per diverse settimane in modo da poter ridurre il rischio di infezioni parodontali.

I pazienti devono essere informati delle potenziali complicanze orali dell'HCT, comprese le cause, la prevenzione e la gestione delle complicanze. I pazienti devono accettare la responsabilità di mantenere il massimo livello di igiene orale e di aderire ai protocolli per ridurre il rischio di complicanze orali da BMF e HCT.

Cura orale post-trapianto di cellule ematopoietiche

L'igiene orale di routine dopo HCT è essenziale per aiutare a mantenere la salute orale e prevenire infezioni e problemi di sanguinamento associati a gengiviti e malattie parodontali. Una volta che gli esami dentali riprendono dopo HCT, il dentista deve esaminare attentamente i denti del paziente e i tessuti parodontali e devono essere ottenute immagini a raggi X se le immagini pre-trapianto non sono disponibili. Tuttavia, il trattamento odontoiatrico elettivo di routine, comprese le pulizie dentali e i restauri, può essere effettuato solo quando il sistema immunitario del paziente si è sufficientemente ripreso. Se un paziente necessita urgentemente di cure odontoiatriche ancor prima che il sistema immunitario si sia ristabilito, il dentista ed il medico dovrebbero determinare quale ulteriore assistenza medica di supporto è necessaria. La terapia di supporto può includere antibiotici profilattici, somministrazione di immunoglobuline G, miglioramento delle dosi di steroidi e trasfusioni di piastrine se il paziente ha un rischio significativo di sanguinamento. I regimi antibiotici a scopo profilattico sembrano essere efficaci e sono estesi se c'è un'infezione dentale in corso o se c'è preoccupazione per una guarigione ritardata. I dentisti dovrebbero ridurre al minimo lo spruzzo delle apparecchiature dentali utilizzando dighe di gomma e dispositivi di aspirazione ad alto volume per ridurre le possibilità che un paziente che si sta riprendendo da HCT inalerebbe sostanze infettive o pericolose durante il trattamento dentale. Il team di cure odontoiatriche dovrebbe anche mirare a ridurre la complessità dei trattamenti e abbreviare i tempi di trattamento.

Sommario

I pazienti con AF hanno un rischio maggiore di sviluppare carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC). Diversi studi hanno evidenziato il ruolo di un'igiene orale adeguata nella prevenzione dell'HNSCC e, sebbene l'evidenza non sia ancora conclusiva, si raccomanda che tutti i pazienti affetti da AF seguano le migliori pratiche per l'igiene orale e la valutazione. Tutti i pazienti affetti da AF, inclusi pazienti pediatrici e adulti, devono essere valutati da un dentista ogni sei mesi. L'esame orale per HNSCC dovrebbe iniziare non più tardi dei 10 anni (vedi Capitolo 5). I pazienti con AF sono incoraggiati a sviluppare eccellenti pratiche di igiene orale a casa, che includono l'uso dello spazzolino due volte al giorno, la rimozione della placca tra i denti e l'eliminazione di dentifrici con triclosan o perossido di idrogeno e collutori con alcol. Le radiografie digitali utilizzate per le valutazioni dentali di routine non aumentano il rischio di cancro e supportano cure odontoiatriche complete per la carie dentale o ulteriori problemi orali comuni ai pazienti affetti da AF. La salute orale dei pazienti affetti da AF sottoposti a HCT deve essere attentamente monitorata prima e dopo il trapianto.

Il Fanconi Anemia Research Fund riconosce i seguenti contributi dell'autore alla 5a edizione:

David K. Fiaschetti, DDS

Riferimenti:

1. Maier, H., et al., *Dental status and oral hygiene in patients with head and neck cancer*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1993. 108(6): p. 655-61.
2. Abnet, C.C., et al., *Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008. 17(11): p. 3062-8.
3. Meurman, J.H. and J. Uittamo, *Oral micro-organisms in the etiology of cancer*. Acta Odontol Scand, 2008. 66(6): p. 321-6.
4. Hooper, S.J., M.J. Wilson, and S.J. Crean, *Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature*. Head Neck, 2009. 31(9): p. 1228-39.
5. Tezal, M., et al., *Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. 18(9): p. 2406-12.
6. Meurman, J.H., *Oral microbiota and cancer*. J Oral Microbiol, 2010. 2.
7. Bebek, G., et al., *Microbiomic subprofiles and MDR1 promoter methylation in head and neck squamous cell carcinoma*. Hum Mol Genet, 2012. 21(7): p. 1557-65.

8. Correa, P. and J. Houghton, *Carcinogenesis of Helicobacter pylori*. Gastroenterology, 2007. 133(2): p. 659-72.
9. Di Pilato, V., et al., *The esophageal microbiota in health and disease*. Ann N Y Acad Sci, 2016. 1381(1): p. 21-33.
10. Mima, K., et al., *Fusobacterium nucleatum and T cells in colorectal carcinoma*. JAMA Oncol, 2015. 1(5): p. 653-61.
11. Mattioli, T.M., et al., *Salivary flow rate, calcium, urea, total protein, and amylase levels in fanconi anemia*. J Pediatr Hematol Oncol, 2010. 32(2): p. e46-9.
12. Werner, C.W. and R.A. Seymour, *Are alcohol containing mouthwashes safe?* Br Dent J, 2009. 207(10): p. E19; discussion 488-9.
13. Cortelli, S.C., et al., *Long-term management of plaque and gingivitis using an alcohol-free essential oil containing mouthrinse: a 6-month randomized clinical trial*. Am J Dent, 2013. 26(3): p. 149-55.
14. American Dental Association. *Oral health topics-X-rays and radiographs*. 2020; Available from: <https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/x-rays>.
15. Linet, M.S., et al., *Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures*. CA Cancer J Clin, 2012. 62(2): p. 75-100.
16. Health Physics Society. *Dental-Patient Issues*. 2020; Available from: <http://hps.org/publicinformation/ate/faqs/dentalpatientissuesqa.html>
17. Crespo-Lopez, M.E., et al., *Mercury and human genotoxicity: critical considerations and possible molecular mechanisms*. Pharmacol Res, 2009. 60(4): p. 212-20.
18. Schmalz, G., *The biocompatibility of non-amalgam dental filling materials*. Eur J Oral Sci, 1998. 106(2 Pt 2): p. 696-706.
19. Fleisch, A.F., et al., *Bisphenol A and related compounds in dental materials*. Pediatrics, 2010. 126(4): p. 760-8.
20. Vaccarezza, G.F., J.L. Antunes, and P. Michaluart-Junior, *Recurrent sores by ill-fitting dentures and intra-oral squamous cell carcinoma in smokers*. J Public Health Dent, 2010. 70(1): p. 52-7.
21. Piemonte, E.D., J.P. Lazos, and M. Brunotto, *Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer*. J Oral Pathol Med, 2010. 39(7): p. 513-7.

Capitolo 7 - Assistenza ginecologica per pazienti di sesso femminile con anemia di Fanconi

Introduzione

I pazienti con anemia di Fanconi (FA) ora hanno un'alta probabilità di raggiungere l'età riproduttiva a causa dei progressi nella cura clinica che hanno aumentato l'aspettativa di vita. Quando i pazienti con AF raggiungono la giovane età adulta, i problemi di salute specifici per genere dovrebbero essere monitorati e trattati. Questo capitolo fornisce una panoramica dei problemi clinici che le pazienti con AF possono incontrare durante la loro vita riproduttiva. Questi problemi includono ritardo puberale, menarca irregolare, insufficienza ovarica primaria, inizio precoce della menopausa, ridotta fertilità e durata della vita riproduttiva e cancro ginecologico. Vengono anche discusse le linee guida cliniche per le complicanze ginecologiche che possono verificarsi durante e dopo il trapianto di cellule ematopoietiche (HCT).

Pubertà e Menarca

Circa 9 donne sane su 10 sperimentano il menarca entro tre anni dallo sviluppo delle gemme mammarie, che in genere si verifica già all'età di 11 anni e prima dei 16 anni. Per la maggior parte delle pazienti affette da AF l'inizio della pubertà avviene entro una fascia di età normale; tuttavia, alcune pazienti possono manifestare un ritardo puberale o non avere il menarca fino alla metà dell'adolescenza. Il ritardo puberale è definito come lo sviluppo delle gemme mammarie ritardato all'età di 13 anni o all'età di 14 anni per gli individui che hanno un peso corporeo basso [1, 2]. Il ritardo puberale nelle pazienti di sesso femminile con AF può derivare da un basso indice di massa corporea o da un trapianto di cellule ematopoietiche (HCT) eseguito durante l'infanzia. Le pazienti di sesso femminile con AF che non hanno sviluppo del seno entro i 13 anni o non hanno il ciclo entro tre anni dallo sviluppo delle gemme mammarie (entro i 15 anni) devono essere valutate per la disfunzione ipotalamica [1-3]. Come discusso nel Capitolo 10, molte pazienti di sesso femminile con AF sperimentano altri disturbi endocrini tra cui ipotiroidismo e disfunzione ipotalamica [4]. L'ipotiroidismo, se non riconosciuto e non trattato, può contribuire a periodi irregolari e infertilità. L'ipogonadismo ipotalamico è associato a pubertà ritardata, amenorrea e infertilità [3]. Se la pubertà è ritardata o non si verifica, i pazienti possono aver bisogno di un'integrazione ormonale per ottimizzare la crescita [4-6].

Menorragia

Le pazienti di sesso femminile con AF possono manifestare menorragia o sanguinamento mestruale abbondante, a seguito di trombocitopenia o cicli anovulatori. La menorragia può causare anemia e

può richiedere la necessità di una trasfusione di sangue. Inoltre, per le donne affette da AF con mestruazioni normali che mostrano anche una grave anemia, può essere utile interrompere le mestruazioni per limitare qualsiasi perdita di sangue che potrebbe peggiorare l'anemia. Le pazienti di sesso femminile con AF che presentano forti emorragie mestruali devono essere sottoposte a un esame emocromocitometrico completo. È possibile eseguire un'ecografia per escludere altre potenziali cause di sanguinamento mestruale eccessivo, come polipi o fibromi sottomucosi che si formano nel rivestimento dell'utero.

Problemi ginecologici associati al trapianto di cellule ematopoietiche

Soppressione mestruale

I regimi di trapianto di cellule ematopoietiche (HCT) provocano tipicamente anemia grave e trombocitopenia; pertanto, la soppressione mestruale è tipicamente raccomandata per le pazienti di sesso femminile con AF durante HCT. Idealmente, i farmaci che sopprimono il sanguinamento mestruale dovrebbero essere assunti uno o due mesi prima dell'HCT per aumentare la probabilità che le mestruazioni cessino al momento dell'HCT. Le opzioni per la soppressione delle mestruazioni nei pazienti affetti da AF includono ormoni riproduttivi come estrogeni, progesterone e una classe di farmaci noti come agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) [7]. I farmaci contenenti estrogeni aumentano il rischio di tromboembolia venosa e, a seconda della diagnosi o del regime di trattamento del paziente, i farmaci contenenti estrogeni possono essere controindicati. Leuprolide acetato, un tipo di agonista del GnRH, ha dimostrato di essere efficace nell'indurre la soppressione dell'ormone ovarico nelle pazienti di sesso femminile in attesa di HCT [8-11]. I pazienti in trattamento con leuprolide acetato per ridurre il sanguinamento mestruale eccessivo possono anche assumere ulteriore ormone orale (terapia *"add-back"*, di solito con il progestinico noretindrone) per gestire eventuali sintomi della menopausa e per prevenire l'osteoporosi, che è associata (cioè, più di 6 mesi) all'esposizione a lungo termine a leuprolide acetato e ad altri agonisti del GnRH [5].

Malattia genitale del trapianto contro l'ospite

Le pazienti di sesso femminile con AF che sono state sottoposte a HCT possono manifestare malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) (vedi Capitolo 3) nell'area anogenitale. L'ampio intervallo di incidenza riportata di GvHD vulvovaginale del 3-49% suggerisce che il tasso reale è probabilmente sconosciuto [12, 13]. I sintomi includono dolore o prurito vulvovaginale, disuria, dispareunia, difficoltà con l'inserimento del tampone o sanguinamento postcoitale. I risultati

dell'esame includono eritema cutaneo vulvare e dolore alla palpazione, con specifiche alterazioni diagnostiche della mucosa (simili al lichen planus o simili alla sclerosi lichenica), fessure, erosioni, cicatrici vulvari o vaginali, inclusa la perdita del normale aspetto vulvare (incluse le piaghe). Le terapie topiche, inclusi steroidi e immunomodulatori, anelli vaginali estrogeni e dilatatori, sono i pilastri del trattamento [14]. Gli esami dei genitali per pazienti di sesso femminile con AF che hanno subito HCT dovrebbero includere l'esame per i risultati di cui sopra e per distinguere la GvHD genitale da altre condizioni, inclusa la malattia genitale correlata all'HPV [12, 15].

Insufficienza ovarica primaria

In media, la menopausa viene tipicamente diagnosticata intorno ai 51 anni per le donne negli Stati Uniti. La menopausa che si verifica prima dei 40 anni è considerata precoce. Al contrario, la maggior parte delle pazienti di sesso femminile con AF sperimenta insufficienza ovarica primaria (POI) entro i 30 anni. La diagnosi medica di POI viene talvolta definita "menopausa prematura". Nel POI, descritto anche come diminuzione della riserva ovarica, la funzione ovarica può essere intermittente. Fino al 10% delle donne con POI sperimenta un concepimento spontaneo. L'insufficienza ovarica primaria è uno spettro di bassa riserva ovarica, declino della funzione ovarica, ridotta fertilità e carenza di estrogeni. I livelli di ormone follicolo stimolante (FSH) misurati due volte, a due mesi di distanza e livelli persistentemente elevati insieme a mestruazioni irregolari confermano una diagnosi di POI. Nelle ragazze sottoposte a terapia gonadotossica prima del menarca (ad esempio, nei regimi HCT), l'assenza o l'arresto dello sviluppo puberale insieme a livelli di FSH elevati sono indicativi di POI. Le due funzioni principali dell'ovaio sono la produzione degli ormoni estrogeni e progesterone e il rilascio di ovociti maturi per la fertilità. Nei pazienti con POI, entrambe queste funzioni sono interessate. Dal punto di vista della produzione di ormoni, qualsiasi paziente di sesso femminile con AF che sia stata sottoposta a terapia gonadotossica prima o dopo la pubertà deve essere monitorata per il POI. Per i pazienti in età prepuberale, l'FSH deve essere misurato annualmente fino a quando terapia ormonale è indicata per iniziare lo sviluppo puberale. Questo monitoraggio viene in genere eseguito in consultazione con un endocrinologo. La terapia ormonale per lo sviluppo puberale comprende dosi ormonali incrementali durante le quali viene monitorata anche l'altezza (il normale "scatto di crescita" puberale). Per i pazienti che non sono stati sottoposti a terapia gonadotossica e che sono in fase post-puberale, si consiglia il monitoraggio clinico del pattern mestruale e il monitoraggio periodico dell'FSH.

Terapia ormonale

Il trattamento ormonale ottimale delle pazienti affette da AF con diagnosi di POI serve a sostituire gli ormoni che sarebbero prodotti dall'ovaio prima della menopausa, rendendo il trattamento

nettamente diverso dalla terapia ormonale per la menopausa che si concentra sui sintomi della menopausa. Due tipi di terapia ormonale possono essere somministrati a pazienti con AF di sesso femminile che hanno POI fino all'età di 50 anni: pillole contraccettive orali (OCP) o terapia ormonale postmenopausale (nota anche come terapia ormonale, HT), che consiste in dosi da basse a fisiologiche di estrogeni e progestinici. [16, 17]. Molti medici e *l'American College of Obstetricians* (ACOG) sono favorevoli alle raccomandazioni di regimi postmenopausali con una quantità sufficiente di estrogeni (dosi leggermente più elevate) per mantenere la salute delle ossa [17, 18]. Non sono stati condotti molti studi di confronto tra varie dosi e tipi di HT per la contraccezione ormonale. Data la loro giovane età di esordio con POI, le pazienti di sesso femminile con AF possono trarre beneficio dall'assunzione di contraccettivi orali anziché HT per prevenire la gravidanza. La dose in HT è inferiore e, quindi, potrebbe non essere efficace nel prevenire la gravidanza. Questa è un'opportunità per un processo decisionale condiviso sull'uso di contraccettivi orali rispetto alla terapia ormonale della menopausa per una salute ottimale delle ossa. Inoltre, i contraccettivi orali somministrati alle donne in premenopausa proteggono dal cancro ovarico e probabilmente hanno un impatto minimo sul rischio di cancro al seno nella popolazione generale così come nei pazienti con varianti dei geni *FANCS/BRCA1* e *FANCD1/BRCA2* [16, 19]. Non è noto se lo stesso effetto protettivo dei contraccettivi orali si verifichi in individui con POI o AF che hanno varianti nel gene *FANCD1/BRCA2* [20, 21]. Le donne nella popolazione generale che soffrono di POI e non usano la HT tendono ad avere tassi più elevati di osteoporosi, malattie cardiovascolari e ictus, malattie generali e morte rispetto a quelle che assumono ormoni [22]. Inoltre non è chiaro che i rischi di HT descritti nelle donne in postmenopausa siano gli stessi per le donne con POI che stanno sostituendo e ricevendo livelli fisiologici di ormone. Pertanto, la HT dovrebbe essere raccomandata per le pazienti di sesso femminile con AF che hanno POI e non usano contraccettivi. Gli obiettivi della HT nei POI includono livelli che mantengono la salute ossea, cardiovascolare e sessuale [16]. La terapia ormonale rimane anche il trattamento più efficace per i sintomi della menopausa (Tabelle 1 e 2).

Tabella 1. Farmaci per la gestione delle vampate di calore durante la menopausa.

Agenti	Tipi di farmaci	Dose	Commenti
Terapia ormonale combinata (HT) [23]	Ormone (estrogeni e progestinici)	Sono disponibili diverse opzioni orali e transdermiche (cerotto cutaneo)	Generalmente controindicato per i sopravvissuti al cancro al seno; terapia di combinazione raccomandata per i pazienti che hanno l'utero; i pazienti possono manifestare sanguinamento uterino dopo l'interruzione della terapia
Fluoxetina, paroxetina [24]	Inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI)	Fluoxetina: 20 mg al dì Paroxetina: 10-25 mg al dì	Le controindicazioni includono sindrome neurolettica, sindrome serotoninergica; interazioni farmacologiche con tamoxifene
Escitalopram o Citalopram [24]	SSRI	Escitalopram: 10- 20 mg al dì Citalopram: 10- 20 mg al dì	Le controindicazioni includono sindrome neurolettica, sindrome serotoninergica; può essere utilizzato con il tamoxifene
Venlafaxina, Desvenlafaxina [24]	Inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina (SNRI)	Venlafaxina: 37.5-150 mg al dì Desvenlafaxine: 100-150 mg al dì	Le controindicazioni includono sindrome neurolettica, sindrome serotoninergica; può essere utilizzato con il tamoxifene; effetti collaterali, tra cui secchezza delle fauci, anoressia e nausea, sono più comuni a dosi più elevate
Gabapentinoidi [24]	Anticonvulsivi	300 mg per via orale fino a tre volte al dì	Miglioramento delle vampate di calore; effetti collaterali, tra cui vertigini, instabilità e sonnolenza, inizialmente sperimentati, generalmente migliorano nel tempo
Megestrol acetato [23]	Ormone (progestinico)	20-40 mg per day	I pazienti possono manifestare sanguinamento uterino dopo l'interruzione della terapia; può causare gonfiore; stimola l'appetito
Noretindrone	Ormone (progestinici)	NA: 5-10mg al dì	Gli effetti collaterali includono gonfiore, aumento di peso, disturbi di stomaco, diarrea, gas
Estrogeni coniugati e bazedoxifene [23, 25, 26]	Ormone (estrogeni e modulatore selezionato del recettore degli estrogeni (SERM))	0.625mg/20 mg al dì	Gli effetti collaterali includono spasmi muscolari, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale
Estratto di polline [24, 27, 28]	Polline di fiori, non ormonale	2 compresse al dì	Nessuna controindicazione, anche in caso di allergia alle api; verificare sempre con MD prima di iniziare qualsiasi farmaco
Clonidina cloridrato [24]	Antipertensivo	0.1 mg per via orale due volte al dì, or 0.1 mg ogni settimana con cerotto transdermico	Usato meno frequentemente; gli effetti collaterali includono ipotensione, vertigini, secchezza delle fauci, vertigini, sedazione e costipazione

Tabella 2. Farmaci ormonali per la gestione della secchezza vaginale e dei sintomi genito-urinari della menopausa.

Agenti	Tipi di farmaci	Dose	Commenti
Trattamenti ormonali [29]	Crema ormonale (estrogeni)	1/2-1 applicatore completamente inserito nella vagina prima di coricarsi per 10 giorni; successivamente due volte a settimana per il mantenimento	Disordinato; assorbito nella circolazione generale
Anello vaginale di estradiolo [30]	Anello ormonale (estrogeni)	1 ring 7.5 mcg/24h, inserito in vagina ogni 3 mesi	Minimamente assorbito nella circolazione generale; anelli di dosaggio più alti richiedono l'uso di progestinici
Pillole di estradiolo [31, 32]	Ormone (estrogeni)	Pillola da 10 mcg 1 compressa inserita nella vagina prima di coricarsi per 14 giorni; successivamente due volte a settimana per il	Minimo assorbimento nella circolazione generale

I risultati della *Women's Health Initiative*, uno studio in corso sui problemi di salute nelle donne in postmenopausa, hanno inizialmente riportato che la HT era associata a un rischio leggermente maggiore di cancro al seno e a maggiori rischi di infarto, ictus e malattia tromboembolica mentre proteggeva dalla perdita ossea [33]. Tuttavia, una recente rivalutazione di questi dati suggerisce che il trattamento continuo con estrogeni da solo diminuisce o non ha alcun effetto sul rischio di cancro al seno [34]. Queste osservazioni potrebbero non essere applicabili a tutte le preparazioni di estrogeni poiché non tutti gli estrogeni sono stati studiati e il tipo di estrogeni studiato può avere effetti protettivi sul seno. È importante sottolineare che solo le donne sottoposte a isterectomia sono candidate per la terapia a base di soli estrogeni e la terapia di combinazione con estrogeni e progestinici ha comportato un rischio leggermente maggiore di cancro al seno. Tuttavia, come affermato sopra, questi rischi sono stati osservati nelle donne in postmenopausa e non si pensa che si applichino alle donne più giovani con POI.

Densità ossea

La maggior parte dei bambini e degli adolescenti con AF ha una densità minerale ossea normale quando i risultati sono adeguati alla statura [35]; tuttavia, le pazienti di sesso femminile con AF possono avere una bassa densità ossea a causa degli effetti collaterali del trattamento HCT. Le persone che si sottopongono a POI prima del picco di massa ossea all'età di 30 anni e che non utilizzano la terapia ormonale sono a rischio di fratture ossee e possono sviluppare osteoporosi con ulteriore perdita ossea. Esistono molte opzioni di trattamento dell'osteoporosi, inclusi farmaci noti come bifosfonati tra cui alendronato e risedronato, che prevengono il riassorbimento osseo e ormoni (estrogeni e raloxifene), che costruiscono l'osso. I pazienti che non possono tollerare i farmaci orali

o che sono resistenti ad altri trattamenti possono trarre beneficio dalle infusioni di acido zoledronico o teriparatide. Per prevenire la perdita ossea, la maggior parte dei pazienti affetti da AF in postmenopausa, compresi quelli con POI, dovrebbe assumere integratori di calcio (1200-1500 mg al giorno) e vitamina D (400-800 UI al giorno). Molte donne sono carenti di vitamina D, forse in parte a causa dell'uso di creme solari, che possono ridurre la quantità di vitamina D che il corpo produce in risposta all'esposizione alla luce solare. I livelli di vitamina D possono essere testati per determinare se è necessaria un'integrazione.

Salute sessuale

È importante che i medici esaminino e affrontino i problemi di salute sessuale perché la sessualità è un aspetto importante della qualità della vita. L'insufficienza ovarica primaria può essere accompagnata da molti sintomi che possono compromettere la funzione sessuale di una donna, comprese vampate di calore, secchezza vaginale e dispareunia (i trattamenti ormonali suggeriti per questi sintomi sono discussi sopra e mostrati nelle Tabelle 1 e 2). Anche le condizioni relative a trattamenti precedenti, come la GvHD vulvovaginale, possono influire sulla funzione sessuale. Il trattamento per la disfunzione sessuale è personalizzato per il paziente. Esistono la terapia ormonale e molte opzioni non ormonali per la gestione dei sintomi della menopausa (le opzioni disponibili sono presenti nelle tabelle 1 e 2). Per i pazienti con POI, può essere necessaria una terapia estrogenica topica in aggiunta alla HT sistemica per i sintomi genito-urinari della menopausa. La secchezza vaginale e il dolore durante il rapporto possono anche essere trattati con prodotti da banco tra cui creme idratanti a lunga durata, lubrificanti, capsule e supposte di vitamina E e acido ialuronico vaginale [36-38]. I pazienti con POI o GvHD vulvovaginale possono anche aver bisogno di una gestione con dilatatori vaginali se è presente una stenosi vaginale. Anche la terapia fisica, inclusa la terapia fisica del pavimento pelvico, può essere appropriata per alcuni pazienti. Inoltre, le donne con condizioni mediche croniche possono essere maggiormente a rischio di depressione, problemi di immagine corporea o isolamento sociale, che possono anche avere un impatto sulla funzione sessuale. I problemi di salute mentale e/o di relazione relativi alla disfunzione sessuale possono essere affrontati al meglio, a seconda dei casi, con uno psicologo, psichiatra o terapeuta della salute sessuale.

Durata della vita riproduttiva, fertilità e gravidanza

Le pazienti di sesso femminile con AF possono essere in grado di avere figli, ma spesso sperimentano una ridotta fertilità e una durata della vita riproduttiva ridotta a causa del menarca

ritardato, della menopausa precoce e della ridotta fertilità [4, 6, 39, 40]. Alcuni fattori che influenzano la fertilità e la salute riproduttiva nelle pazienti con AF di sesso femminile includono:

- Menopausa precoce
- Periodi mestruali poco frequenti (oligomenorrea)
- Assenza di periodi mestruali (amenorrea)
- Radiazioni e chemioterapia prima del trapianto di cellule ematopoietiche (HCT)

Contraccezione

La consulenza contraccettiva è una parte centrale della cura ginecologica per i pazienti con AF sessualmente attivi che non desiderano una gravidanza; questa consulenza include pazienti con una diagnosi di POI, poiché in questi pazienti può verificarsi un'ovulazione casuale e imprevedibile con una probabilità del 5-10% di gravidanza spontanea. Se le pazienti di sesso femminile con AF in età riproduttiva sono sessualmente attive e non si desidera una gravidanza, si consiglia l'uso di contraccettivi e la mancanza di un ciclo mestruale giustifica il test di gravidanza [41]. Le pillole contraccettive orali possono anche essere prescritte per migliorare la regolarità mestruale nei pazienti con periodi irregolari. La consulenza contraccettiva dei pazienti con AF offre anche l'opportunità di sottolineare l'importanza di pratiche sessuali sicure e di screening per le infezioni a trasmissione sessuale (STI) [42] e la vaccinazione contro il papillomavirus umano (HPV) (vedere pagina 129 di questo capitolo per maggiori dettagli).

Fertilità e tassi di gravidanza

Sono state riportate gravidanze in pazienti di sesso femminile con AF, sia quelle trattate con idroclorotiazide che quelle che non lo erano [39, 40]. In tutti i rapporti, pochissime pazienti con AF rimangono incinte dopo i 30 anni; la maggior parte delle gravidanze nei pazienti affetti da AF si verifica verso la metà degli anni '20. Alcune donne con AF le cui gravidanze si sono verificate in età avanzata possono avere forme più lievi di AF e apparire inalterate fino a quando non viene diagnosticato un peggioramento dell'anemia correlata all'AF durante la gravidanza [43]. La maggior parte delle informazioni sulla fertilità nelle pazienti di sesso femminile con AF che non sono state sottoposte a HCT sono raccolte da case report, che suggeriscono che queste donne hanno un basso tasso di gravidanza, che va dal 15% tra le donne in terapia androgenica al 29% per le donne che non assumono androgeni [39]. Questo basso tasso di fertilità è supportato da modelli animali di AF [6]. Le donne che concepiscono durante l'assunzione di androgeni devono interrompere immediatamente la terapia con androgeni per ridurre al minimo il rischio di mascolinizzare un feto di sesso femminile. Per quanto riguarda la gravidanza dopo HCT, tra 101 pazienti di sesso

femminile con AF di età superiore ai 16 anni che sono state sottoposte a HCT durante un periodo di 30 anni, solo 10 pazienti (10%) hanno concepito e tutti i bambini sono stati partoriti prima dei 26 anni [40]. Di questi 10 pazienti, quattro avevano due bambini ciascuno. Cinque di questi pazienti hanno mostrato almeno segni transitori di insufficienza gonadica prima della gravidanza. In questo studio, l'età mediana al trapianto era di 12 anni e le gravidanze si sono verificate 4-17 anni dopo HCT [40]. Questo tasso di gravidanza è leggermente superiore ai tassi di gravidanza riportati dopo HCT nella popolazione trapiantata in generale. Questo tasso più elevato può essere dovuto alle più basse dosi di radiazioni e chemioterapia ricevute dalle pazienti di sesso femminile con AF e alla loro età relativamente giovane al momento del trapianto.

Monitoraggio per insufficienza ovarica primaria e infertilità

Gli endocrinologi riproduttivi e altri medici valutano attualmente l'ormone antimülleriano (AMH) come un marker di "riserva ovarica" o una stima del numero di follicoli immaturi che in seguito potrebbero diventare ovociti maturi. L'ormone anti-mülleriano è prodotto dai piccoli follicoli immaturi nell'ovaio e non varia durante il ciclo mestruale, ma declina lentamente durante la vita riproduttiva di una donna. In uno studio su pazienti di sesso femminile con AF, il livello di AMH era estremamente basso in tutte le pazienti di età superiore ai 25 anni, il che riflette la nota bassa fertilità e l'insufficienza ovarica primaria (POI) in queste donne [44]. Inoltre, è stato dimostrato che il trattamento chemioterapico riduce almeno temporaneamente i livelli di AMH [45]. Considerando queste osservazioni, la misurazione dei valori di AMH nel tempo può dare l'opportunità alle pazienti di sesso femminile con AF di cercare trattamenti per la preservazione della fertilità prima o quando vengono rilevati livelli di AMH in diminuzione, prima dell'inizio del POI.

Rischi per la fertilità e metodi di conservazione della fertilità

Le pazienti di sesso femminile con AF hanno una bassa fertilità in generale e alcuni trattamenti che comportano chemioterapia o radiazioni pelviche possono compromettere ulteriormente la fertilità futura. In particolare, i regimi HCT richiedono tipicamente chemioterapia pre-trapianto e radiazioni che presentano un rischio significativo di infertilità. Nel febbraio 2013, il Comitato Etico dell'*American Society for Reproductive Medicine* ha pubblicato linee guida per la conservazione e la riproduzione della fertilità nei pazienti affetti da cancro [46]. Il messaggio più importante da portare a casa da queste linee guida è che i medici dovrebbero informare i pazienti sulle opzioni per la conservazione della fertilità prima dell'inizio delle terapie gonadotossiche. I noti rischi di infertilità e di POI nelle pazienti femmine con AF hanno portato a considerare la crioconservazione elettiva di ovociti o embrioni prima che si verifichi un'insufficienza ovarica primaria. La crioconservazione sia

degli embrioni che delle uova ha un eccellente tasso di successo e può essere presa in considerazione ogniqualvolta sia clinicamente disponibile e clinicamente fattibile. Il processo di crioconservazione dell'embrione o dell'uovo richiede un mese o più. Negli ambienti di trattamento del cancro, non sembra compromettere il trattamento tempestivo del cancro o aumentare il rischio di mortalità [47, 48]. Tuttavia, lo stato clinico del paziente e l'urgenza di completare le fasi successive del trattamento (ad esempio, l'avvio di una terapia urgente per una diagnosi di cancro) rimangono i problemi limitanti. Nuovi protocolli di riproduzione assistita stanno consentendo un tempo più breve per il recupero degli ovociti. Altre opzioni realistiche per ottenere la maternità dovrebbero essere discusse con i pazienti, inclusi ovuli donati, adozione e maternità surrogata. Diverse opzioni sono attivamente perseguite, inclusi gli agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine [9], che attualmente vengono utilizzati per sopprimere le mestruazioni e inoltre possono proteggere le ovaie dagli effetti gonadotossici delle radiazioni e della chemioterapia e dalla crioconservazione del tessuto ovarico [22]. Tuttavia, metodi comprovati di conservazione della fertilità sono preferiti rispetto alle opzioni sperimentali. Alcuni genitori di bambini con AF esplorano l'uso di tecnologie di riproduzione assistita come la fecondazione in vitro con selezione di embrioni e abbinamento dei tessuti per concepire altri bambini che non hanno AF. Questi bambini possono essere in grado di fornire cellule staminali per assistere nel trattamento precoce i propri fratelli con AF (vedi Capitolo 3). Come parte delle tecnologie di riproduzione assistita, la diagnosi genetica preimpianto (PGD) può essere eseguita per identificare lo stato di AF degli embrioni e impiantare solo quelli che sono AF-negativi (vedi Capitolo 2). Se la PGD non è disponibile, è possibile utilizzare l'amniocentesi o il prelievo dei villi coriali (CVS) per determinare lo stato di FA di un feto durante la gravidanza.

Rischi durante la gravidanza e il parto

Quando una paziente con AF concepisce indipendentemente dal fatto che sia stata sottoposta a HCT, uno specialista in medicina materno-fetale dovrebbe lavorare a stretto contatto con l'ematologo del paziente. I rischi della gravidanza variano in base allo stato di salute attuale di una donna, alle diagnosi precedenti e ai trattamenti precedenti; tuttavia, alcuni rischi possono essere comuni a tutte le pazienti di sesso femminile con AF. Nelle donne che non sono state sottoposte a HCT, la più ampia serie di casi ha rilevato che la conta delle cellule del sangue è diminuita significativamente durante la gravidanza in più della metà delle pazienti con AF; questa diminuzione era associata a trombocitopenia e alla necessità di trasfusioni di sangue, ma non aumentava il rischio di morte della madre [39]. Al contrario, tassi simili di trasfusione e un aumento del rischio di mortalità sono stati osservati in pazienti di sesso femminile con altri tipi di anemia

aplastica, una condizione che si verifica quando il midollo osseo non produce abbastanza globuli [39]. Rispetto alle pazienti di sesso femminile nella popolazione generale, i pazienti con AF che non erano stati sottoposti a HCT avevano un più alto tasso di complicanze della gravidanza, come pre-eclampsia, eclampsia e aborti spontanei [39]. In questo stesso studio, i pazienti di sesso femminile con AF avevano un tasso più elevato di taglio cesareo rispetto ai loro coetanei sani, il che era attribuito alla bassa statura e alle piccole pelvi dei pazienti con AF; i pazienti con AF avevano anche un più alto tasso di incapacità di progredire durante il travaglio [39].

Tumori ginecologici

Alti tassi di carcinoma a cellule squamose del tratto genitale inferiore (SCC), compresi i tumori cervicale, vaginale, vulvare e anale, sono stati riportati in pazienti di sesso femminile con AF. I pazienti che sono stati sottoposti a HCT, specialmente quelli che hanno sviluppato la malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) (vedi Capitolo 3), hanno un rischio più elevato di SCC rispetto ai pazienti che non sono stati sottoposti a HCT [49, 50]. In media, le pazienti di sesso femminile con AF tendono a sviluppare il cancro cervicale e vulvare rispettivamente all'età di 25 e 27 anni, mentre le donne nella popolazione generale tendono a sviluppare il cancro cervicale all'età di 47 anni e il cancro vulvare all'età di 72 anni [51-53]. Questa differenza di età significa che le giovani pazienti con AF hanno un rischio di diverse migliaia di volte più alto di cancro vulvare e un rischio almeno 100 volte più alto di cancro cervicale rispetto alle giovani donne nella popolazione generale [51-53]. Per questo motivo, il test della FA dovrebbe essere preso in considerazione in ogni paziente a cui viene diagnosticato un cancro cervicale prima dei 30 anni o un cancro vulvare prima dei 40 anni.

Papillomavirus umano e cancro ginecologico in pazienti con anemia di Fanconi

Negli individui con AF, l'individuazione dell'HPV nei tumori a cellule squamose primarie anogenitali o della testa e del collo era alta in uno studio [54] e bassa nei tumori vulvari o assente nei tumori della testa e del collo in altri due studi [55, 56]. È importante sottolineare che altri hanno riportato alte percentuali di HPV rilevati in adulti e bambini che utilizzano colluttori [57, 58] e studi di laboratorio hanno dimostrato che la perdita di componenti della via di segnalazione dell'AF nelle cellule della mucosa e della pelle stimola la proliferazione delle lesioni da HPV (tramite l'amplificazione del genoma HPV). Questi studi forniscono alcune prove che un pathway dell'AF non compromesso funziona per limitare il ciclo di vita dell'HPV [59]. La prevalenza variabile dell'HPV nei tumori a cellule squamose, le elevate percentuali di HPV in un'ampia fascia di età di individui con AF che utilizzano colluttori e le intuizioni sull'importante ruolo che la via di

segnalazione dell'AF serve nel controllo dell'HPV dimostrano che la nostra attuale comprensione del ruolo L'HPV nei tumori correlati all' AF è incompleto e indica che sono necessarie ulteriori ricerche. Le discrepanze nel ruolo dell'HPV possono essere dovute a molti fattori, comprese differenze nella quantità di virus negli individui studiati, differenze geografiche nella prevalenza dell'infezione da HPV o differenze nella modalità di sviluppo del cancro a cellule squamose tra gli individui con AF. Il test per l'HPV nei pazienti con AF di sesso femminile può essere eseguito contemporaneamente al Pap test, sebbene l'assenza di tipi di HPV ad alto rischio nei pazienti con AF non dovrebbe modificare l'intervallo di screening. Gli individui con lesione intraepiteliale squamosa (SIL) del tratto genitale possono anche richiedere citologia anale, anosopia e biopsia della lesione per identificare SIL e tumori anali.

Raccomandazioni per la vaccinazione contro il papillomavirus umano

Le attuali linee guida dei Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) raccomandano la vaccinazione di routine contro l'HPV sia delle donne che dei maschi [60]. Esistono molti tipi diversi di HPV; l'attuale vaccino protegge dall'acquisizione dei nove tipi di HPV che sono più comunemente associati ai tumori cervicali, vaginali e vulvari e alle verruche genitali. Il vaccino è disponibile per età 9-45 anni [61]; idealmente, il vaccino dovrebbe essere somministrato prima che il paziente sia mai stato esposto all'HPV attraverso un rapporto sessuale. Tre dosi del vaccino sono raccomandate per individui sani di età pari o superiore a 15 anni. Per individui sani di età compresa tra 9 e 14 anni, si raccomandano solo due dosi di vaccino per ottenere la stessa risposta immunitaria [62]. L'efficacia a lungo termine della vaccinazione contro l'HPV è sconosciuta, ma gli studi hanno dimostrato che l'immunità del vaccino continua per almeno 10 anni in individui sani [62]. Poiché le pazienti di sesso femminile con AF mostrano un aumentato rischio di tumori a cellule squamose del tratto genitale inferiore, si raccomanda vivamente che ricevano la vaccinazione HPV a partire dall'età di 9 anni. Recenti piccoli studi trasversali su individui con AF dopo la vaccinazione HPV hanno mostrato una risposta duratura rispetto a studi su volontari sani, suggerendo che le pazienti con AF risponderanno alla vaccinazione [63, 64]. Al momento non è noto se i pazienti con AF che ricevono la vaccinazione richiederanno tutte e tre le dosi di vaccino della serie o le vaccinazioni di richiamo più avanti nella vita. Sebbene i vaccini HPV non tratteranno o cureranno la malattia correlata all'HPV esistente, potrebbero impedire l'acquisizione di tipi di HPV attualmente non presenti. Poiché i vaccini HPV non prevengono tutti i tumori del tratto genitale inferiore osservati nelle pazienti di sesso femminile con AF, le donne vaccinate devono essere sottoposte a regolari screening ginecologici, compreso il Pap test. Si consiglia di ripetere la vaccinazione contro l'HPV dopo il trapianto, poiché ciò ridurrà il rischio di contrarre l'HPV dopo

l'HCT e potrebbe ridurre l'insorgenza di malattie correlate all'HPV, il che, a sua volta, può aiutare a ridurre al minimo il rischio di tumori secondari [65]. Le pazienti con AF di sesso femminile vaccinate dopo HCT hanno risposte immunitarie simili a quelle che non hanno subito HCT e alle donne sane [63, 64].

Sorveglianza ginecologica del cancro

La diagnosi precoce delle lesioni precancerose negli individui con AF è fondamentale per massimizzare la sopravvivenza. È in corso un dibattito sul programma di screening ginecologico del cancro per le pazienti di sesso femminile con AF. Sebbene sia importante essere vigili, è altrettanto importante non sovraccaricare i pazienti sottoponendoli a test extra, ansia in attesa dei risultati e procedure potenzialmente non necessarie. Con queste accortezze, poiché questi pazienti hanno un alto rischio di cancro vulvare precoce e ritardo puberale, le pazienti affette da AF dovrebbero iniziare a ricevere lo screening del cancro ginecologico a un'età più giovane di quanto è tipicamente raccomandato per le donne nella popolazione generale. Le pazienti affette da AF dovrebbero iniziare a sottoporsi a esami visivi dei genitali esterni all'età di 13 anni. Pazienti con AF sessualmente attivi, e tutte le donne con AF che hanno 18 anni o più, dovrebbero sottoporsi a regolari esami ginecologici completi, compreso un Pap test e un'attenta ispezione della cervice, della vagina e della vulva. A titolo di confronto, le attuali linee guida per le donne senza AF raccomandano di iniziare il Pap test all'età di 21 anni [66].

Raccomandazioni per colposcopia e biopsia

La colposcopia della vulva, della vagina o della cervice deve essere eseguita quando all'ispezione visiva vengono rilevate aree anomale o se un test citologico cervicale è anormale. Le lesioni identificate durante la colposcopia o l'esame di routine devono essere sottoposte a biopsia prontamente. I medici dovrebbero sottoporre a biopsia anche quelle lesioni dall'aspetto benigno, poiché le lesioni maligne possono avere un aspetto atipico e la biopsia è l'unico modo per escludere malattie precancerose che necessitano di trattamento o cancro. Qualsiasi paziente di sesso femminile con AF a cui viene diagnosticata una lesione intraepiteliale squamosa (SIL, una condizione precancerosa che aumenta il rischio di sviluppare il cancro) deve sottoporsi a esami ginecologici con biopsia di qualsiasi lesione identificata ogni 4-6 mesi. Le pazienti di sesso femminile con AF e i medici possono riscontrare maggiori difficoltà con i Pap test e la colposcopia. Potrebbe esserci un tasso più elevato di risultati del Pap test "Insoddisfacenti per la valutazione" a causa di cellule insufficienti, probabilmente correlato all'ipoestrogenismo da insufficienza ovarica primaria. L'atrofia vaginale associata a ipoestrogenismo può anche causare un aumento del disagio

con gli esami con lo speculum in questi pazienti. Questo disagio può essere ridotto al minimo se i medici intraprendono esami utilizzando speculi di dimensioni pediatriche o molto stretti, anche in pazienti adulti, e inoltre lubrificano lo speculum con acqua calda o un sottile strato di lubrificante a base di gel. Le procedure in anestesia possono essere appropriate per pazienti selezionati. Con questi presupposti, i medici devono valutare i rischi ed i benefici della stretta aderenza alle linee guida del Pap test e della colposcopia di cui sopra, che si basano sull'opinione di esperti e, a volte, sviluppino un programma di follow-up personalizzato che soddisfi obiettivi di screening a lungo termine. Ad esempio, per i pazienti i cui risultati del Pap test sono "Insoddisfacenti", le attuali linee guida dell'*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* raccomandano di ripetere il Pap test in 2-4 mesi; tuttavia, per una paziente affetta da AF con genitali esterni ed esame dello speculum altrimenti normali, può essere auspicabile un intervallo leggermente più lungo, in particolare se si inizia un intervento come l'estrogeno vaginale per trattare l'ipoestrogenismo o se è necessaria la sedazione per ottenere il Pap test. I rischi e i benefici della colposcopia per un paziente con cervice e tratto genitale visivamente normali e un risultato del Pap test di cellule squamose atipiche di significato indeterminato (ASCUS) che è HPV negativo, è un'opportunità per un processo decisionale condiviso in merito a opzioni di valutazione colposcopica rispetto a una maggiore frequenza di Pap test per la sorveglianza

Trattamento chirurgico del cancro ginecologico

Il trattamento ottimale per le verruche genitali o SIL è l'asportazione o l'ablazione chirurgica. Le lesioni vulvari possono anche essere trattate con farmaci immunomodulanti, come imiquimod, 5-fluorouracile (5-FU) o interferone alfa [67, 68]. L'area genitale del paziente deve essere ispezionata periodicamente durante il trattamento immunomodulatore per determinare se il trattamento sta funzionando e per identificare eventuali effetti collaterali negativi. I pazienti con AF che hanno un ampio SIL vulvare possono beneficiare di una combinazione di trattamento chirurgico e medico come riportato in altre popolazioni di pazienti [69]. I pazienti con altre deficienze immunitarie rispondono tipicamente agli immunomodulatori entro poche settimane, e quindi le pazienti di sesso femminile con AF possono beneficiare di un trattamento immunomodulatore a lungo termine a causa della probabilità di SIL ricorrente o refrattario. I pazienti con diagnosi di cancro del tratto genitale devono essere indirizzati immediatamente a un ginecologo oncologo.

Screening del cancro al seno in pazienti con Fanconi Anemia

Cinque dei geni implicati nell'anemia di Fanconi (AF) sono geni di suscettibilità al cancro al seno (vedere Capitolo 2): FANCD1/BRCA2, FANCF/BRIP1, FANCG/PALB2, FANCD3/RAD51C e

FANCS/BRCA1. Il rischio di cancro al seno per gli individui con AF che ospitano varianti in questi geni o in altri geni AF non è stato stabilito; pertanto, sono necessarie ulteriori ricerche per sviluppare linee guida per lo screening del cancro al seno per le pazienti con AF (indipendentemente dalla loro variante specifica di AF). Lo screening per le donne nella popolazione generale portatrici di varianti nei geni FANCD1/BRCA2 e FANCS/BRCA1 inizia con esami mammari annuali e con risonanza magnetica mammaria (MRI) annuale a partire dall'età di 25 anni. La frequenza delle immagini è aumentata dall'età di 30 anni a due volte l'anno e comprende esami clinici del seno e mammografia alternati alla risonanza magnetica [70]. In alcuni casi, sia la mammografia che la risonanza magnetica vengono eseguite contemporaneamente, annualmente o semestralmente. L'ecografia è raccomandata dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti insieme alla mammografia, in particolare per le donne con seno denso [71-73]. Non è chiaro se le raccomandazioni per lo screening mammografico si applichino agli individui con AF, in quanto hanno un'elevata sensibilità all'esposizione alle radiazioni a causa dei loro difetti genetici sottostanti nella riparazione del DNA. I rischi a lungo termine dell'esposizione alle radiazioni devono essere valutati rispetto ai benefici della diagnosi precoce [74]. La risonanza magnetica può ridurre l'esposizione alle radiazioni per i pazienti con AF ed è molto sensibile per rilevare i tumori al seno che potrebbero non essere rilevati da altre tecniche di screening. Tuttavia, la risonanza magnetica non può classificare definitivamente i tumori come benigni o maligni e ha un alto tasso di falsi positivi; pertanto, questa tecnica viene solitamente utilizzata insieme alla mammografia [70]. Uno studio che ha valutato l'uso della risonanza magnetica per lo screening del cancro al seno ha rilevato che le scansioni di donne in premenopausa avevano un elevato miglioramento del background indipendentemente dalla tempistica all'interno del ciclo mestruale, con conseguente alto tasso di diagnosi di cancro falso positivo; tuttavia, i criteri diagnostici per lesioni sospette sono rimasti gli stessi indipendentemente dall'aumento del tasso di falsi positivi [75]. La risonanza magnetica sembra essere più sensibile per l'individuazione di tumori in pazienti che hanno subito la menopausa, anche in quelli in terapia ormonale, che fa sì che il tessuto mammario diventi meno denso [76, 77]. In futuro, la risonanza magnetica potrebbe essere preferita alla mammografia nei pazienti in post-menopausa con AF come un modo per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni da mammografie [78]; tuttavia, questo approccio non è stato usato nello studio della popolazione AF.

Sommario

Le pazienti di sesso femminile con AF affrontano problemi ginecologici tra cui l'inizio tardivo della pubertà, sanguinamento mestruale anormale, insufficienza ovarica primaria, cancro e ridotta

fertilità. L'assistenza ginecologica per i pazienti di sesso femminile con AF dovrebbe coprire lo spettro di queste complicanze e concentrarsi fortemente sullo screening del cancro. La valutazione ginecologica per il ritardo puberale e le lesioni genitali per le pazienti di sesso femminile con AF dovrebbe iniziare all'età di 13 anni con esami vulvovaginali completi e Pap test una volta che il paziente diventa sessualmente attivo o all'età di 18 anni. Lo screening per il cancro ginecologico deve essere eseguito ogni 6-12 mesi con rinvio immediato a un ginecologo oncologo quando le lesioni cancerose ginecologiche sono confermate dalla biopsia. La resezione chirurgica è attualmente la migliore opzione curativa per i tumori ginecologici nei pazienti con AF; pertanto, la diagnosi precoce è imperativa. Non ci sono attualmente linee guida di consenso per lo screening del cancro al seno in pazienti con AF; sono necessarie ulteriori ricerche per definire il rischio di cancro al seno nei pazienti con AF.

Il Fanconi Anemia Research Fund riconosce i seguenti contributi degli autori alla 5a edizione:

Mercedes Castiel, MD *

Lesley Breech, MD

Stephanie Cizek, MD

Melissa Merideth, MD

Pamela Stratton, MD

* *Presidente del Comitato di Sezione*

Riferimenti

1. Fenichel, P., *Delayed puberty*. Endocr Dev, 2012. 22: p. 138-159.
2. ACOG Committee Opinion No. 651: *Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign*. Obstet Gynecol, 2015. 126(6): p. e143-6.
3. Genazzani, A.D., et al., *Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea*. Ann N Y Acad Sci, 2006. 1092: p. 103-13.
4. Petryk, A., et al., *Endocrine disorders in Fanconi anemia: recommendations for screening and treatment*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(3): p. 803-11.
5. Giri, N., et al., *Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(7): p. 2624-31.
6. Tsui, V. and W. Crismani, *The Fanconi Anemia Pathway and Fertility*. Trends Genet, 2019. 35(3): p. 199-214.
7. Milroy, C.L. and K.P. Jones, *Gynecologic care in hematopoietic stem cell transplant patients: a review*. Obstet Gynecol Surv, 2010. 65(10): p. 668-79.
8. Meirow, D., et al., *Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depo-medroxyprogesterone acetate*. Cancer, 2006. 107(7): p. 1634-41.

9. Cima, L.N., A. Colita, and S. Fica, *Perspectives on the co-treatment with GnRHa in female patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation*. Endocr Connect, 2017. 6(8): p. R162-R170.
10. Poorvu, P.D., et al., *Use and Effectiveness of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Prophylactic Menstrual Suppression in Postmenarchal Women Who Undergo Hematopoietic Cell Transplantation*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2016. 29(3): p. 265-8.
11. Chang, K., M.A. Merideth, and P. Stratton, *Hormone Use for Therapeutic Amenorrhea and Contraception During Hematopoietic Cell Transplantation*. Obstet Gynecol, 2015. 126(4): p. 779-84.
12. Hamilton, B.K., et al., *Clinical management of genital chronic GvHD*. Bone Marrow Transplant, 2017. 52(6): p. 803-810.
13. Ciavattini, A. and N. Clemente, *Female genital tract chronic graft-versus-host disease: review of the literature*. Anticancer Res, 2015. 35(1): p. 13-7.
14. Shanis, D., et al., *Risks factors and timing of genital human papillomavirus (HPV) infection in female stem cell transplant survivors: a longitudinal study*. Bone Marrow Transplant, 2018. 53(1): p. 78-83.
15. Kornik, R.I. and A.S. Rustagi, *Vulvovaginal Graft-Versus-Host Disease*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2017. 44(3): p. 475-492.
16. Committee on Gynecologic, P., *Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency*. Obstet Gynecol, 2017. 129(5): p. e134-e141.
17. Cartwright, B., et al., *Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. 101(9): p. 3497-505.
18. Crofton, P.M., et al., *Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover*. Clin Endocrinol (Oxf), 2010. 73(6): p. 707-14.
19. Morch, L.S., et al., *Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer*. N Engl J Med, 2017. 377(23): p. 2228-2239.
20. Cibula, D., et al., *Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis*. Expert Rev Anticancer Ther, 2011. 11(8): p. 1197-207.
21. Havrilesky, L.J., et al., *Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2013. 122(1): p. 139-47.
22. Parker, W.H., et al., *Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study*. Obstet Gynecol, 2013. 121(4): p. 709-16.
23. The, N.H.T.P.S.A.P., *The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society*. Menopause, 2017. 24(7): p. 728-753.
24. *Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society*. Menopause, 2015. 22(11): p. 1155-72; quiz 1173-4.
25. Goldberg, T. and B. Fidler, *Conjugated Estrogens/Bazedoxifene (Duavee): A Novel Agent for the Treatment of Moderate-to-Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause And the Prevention of Postmenopausal Osteoporosis*. P T, 2015. 40(3): p. 178-82.
26. Kagan, R., et al., *Patient considerations in the management of menopausal symptoms: role of conjugated estrogens with bazedoxifene*. Ther Clin Risk Manag, 2016. 12: p. 549-62.

27. Hellstrom, A.C. and J. Muntzing, *The pollen extract Femal--a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms*. Menopause, 2012. 19(7): p. 825-9.
28. Goldstein, S.R., M. Espie, and R. Druckmann, *Does purified Swedish pollen extract, a nonhormonal treatment for vasomotor symptoms, inhibit the CYP2D6 enzyme system?* Menopause, 2015. 22(11): p. 1212-4.
29. Rioux, J.E., et al., *17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis*. Menopause, 2000. 7(3): p. 156-61.
30. Weisberg, E., et al., *Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet*. Climacteric, 2005. 8(1): p. 83-92.
31. Bachmann, G., et al., *Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial*. Obstet Gynecol, 2008. 111(1): p. 67-76.
32. Simon, J., et al., *Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet*. Obstet Gynecol, 2008. 112(5): p. 1053-60.
33. Rossouw, J.E., et al., *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA, 2002. 288(3): p. 321-33.
34. Manson, J.E., et al., *Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials*. JAMA, 2013. 310(13): p. 1353-68.
35. Rose, S.R., et al., *Bone mineral density is normal in children with Fanconi anemia*. Pediatr Blood Cancer, 2011. 57(6): p. 1034-8.
36. Chen, J., et al., *Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial*. J Sex Med, 2013. 10(6): p. 1575-84.
37. Edwards, D. and N. Panay, *Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition?* Climacteric, 2016. 19(2): p. 151-61.
38. Panay, N., et al., *The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy*. Menopause Int, 2013. 19(2): p. 59-68.
39. Alter, B.P., et al., *Fanconi's anaemia and pregnancy*. Br J Haematol, 1991. 77(3): p. 410-8.
40. Nabhan, S.K., et al., *Fertility recovery and pregnancy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia patients*. Haematologica, 2010. 95(10): p. 1783-7.
41. *Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women*. Obstet Gynecol, 2014. 124(1): p. 193-7.
42. Practice, A.C.o.G., *ACOG Committee Opinion No. 357: Primary and preventive care: periodic assessments*. Obstet Gynecol, 2006. 108(6): p. 1615-22.
43. Sorbi, F., et al., *Pregnancy in fanconi anaemia with bone marrow failure: a case report and review of the literature*. BMC Pregnancy Childbirth, 2017. 17(1): p. 53.
44. Sklavos, M.M., et al., *anti-müllerian hormone deficiency in females with Fanconi anemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(5): p. 1608-14.
45. Dillon, K.E., et al., *Pretreatment antimüllerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy*. Fertil Steril, 2013. 99(2): p. 477-83.

46. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address, A.a.o., *Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion*. Fertil Steril, 2018. 110(3): p. 380-386.
47. Allen, P.B., et al., *The impact of fertility preservation on treatment delay and progression-free survival in women with lymphoma: a single-centre experience*. Br J Haematol, 2018. 180(6): p. 901-904.
48. Moravek, M.B., et al., *Long-term outcomes in cancer patients who did or did not pursue fertility preservation*. Fertil Steril, 2018. 109(2): p. 349-355.
49. Rosenberg, P.S., et al., *Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants*. Blood, 2005. 105(1): p. 67-73.
50. Alter, B.P., et al., *Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up*. Haematologica, 2018. 103(1): p. 30-39.
51. Rosenberg, P.S., B.P. Alter, and W. Ebell, *Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry*. Haematologica, 2008. 93(4): p. 511-7.
52. Rosenberg, P.S., M.H. Greene, and B.P. Alter, *Cancer incidence in persons with Fanconi anemia*. Blood, 2003. 101(3): p. 822-6.
53. Alter, B.P., *Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001*. Cancer, 2003. 97(2): p. 425-40.
54. Kutler, D.I., et al., *Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. J Natl Cancer Inst, 2003. 95(22): p. 1718-21.
55. van Zeeburg, H.J., et al., *Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. J Natl Cancer Inst, 2008. 100(22): p. 1649-53.
56. Alter, B.P., et al., *Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: a search for human papillomavirus*. Int J Cancer, 2013. 133(6): p. 1513-5.
57. Sauter, S.L., et al., *Oral human papillomavirus is common in individuals with Fanconi anemia*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015. 24(5): p. 864-72.
58. Portugal, M.E.G., et al., *High frequency of multiple HPV types detection in Fanconi anemia patients' oral swabs*. Transpl Infect Dis, 2019. 21(2): p. e13030.
59. Hoskins, E.E., et al., *The fanconi anemia pathway limits human papillomavirus replication*. J Virol, 2012. 86(15): p. 8131-8.
60. Petrosky, E., et al., *Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015. 64(11): p. 300-4.
61. *FDA News Release: FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old*. 2018 [cited 2020 July]; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>.
62. Meites, E., A. Kempe, and L.E. Markowitz, *Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination - Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016. 65(49): p. 1405-1408.
63. Alter, B.P., et al., *Antibody response to human papillomavirus vaccine in subjects with inherited bone marrow failure syndromes*. Vaccine, 2014. 32(10): p. 1169-73.
64. Mehta, P.A., et al., *Antibody response to human papillomavirus vaccination and natural exposure in individuals with Fanconi Anemia*. Vaccine, 2017. 35(48 Pt B): p. 6712-6719.
65. Moscicki, A.B., et al., *Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection*. J Low Genit Tract Dis, 2019. 23(2): p. 87-101.

66. Massad, L.S., et al., *2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors*. Obstet Gynecol, 2013. 121(4): p. 829-46.
67. van Seters, M., et al., *Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod*. N Engl J Med, 2008. 358(14): p. 1465-73.
68. Viera, M.H., et al., *Herpes simplex virus and human papillomavirus genital infections: new and investigational therapeutic options*. Int J Dermatol, 2010. 49(7): p. 733-49.
69. Sri, T., et al., *Human papillomavirus reactivation following treatment of genital graft-versus-host disease*. Transpl Infect Dis, 2013. 15(4): p. E148-51.
70. Robson, M. and K. Offit, *Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer*. N Engl J Med, 2007. 357(2): p. 154-62.
71. Thigpen, D., A. Kappler, and R. Brem, *The Role of Ultrasound in Screening Dense Breasts-A Review of the Literature and Practical Solutions for Implementation*. Diagnostics (Basel), 2018. 8(1).
72. *FDA advances landmark policy changes to modernize mammography services and improve their quality*. 2019, Food and Drug Administration.
73. Scheel, J.R., et al., *Screening ultrasound as an adjunct to mammography in women with mammographically dense breasts*. Am J Obstet Gynecol, 2015. 212(1): p. 9-17.
74. Berrington de Gonzalez, A., et al., *Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers*. J Natl Cancer Inst, 2009. 101(3): p. 205-9.
75. Baltzer, P.A., et al., *Clinical MR-mammography: are computer-assisted methods superior to visual or manual measurements for curve type analysis? A systematic approach*. Acad Radiol, 2009. 16(9): p. 1070-6.
76. King, V., et al., *Impact of menopausal status on background parenchymal enhancement and fibroglandular tissue on breast MRI*. Eur Radiol, 2012. 22(12): p. 2641-7.
77. Zhang, F., et al., *Screening breast magnetic resonance imaging in women with hormone replacement therapy*. Eur J Med Res, 2018. 23(1): p. 48.
78. Fakkert, I.E., et al., *Breast cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers after risk reducing salpingo-oophorectomy*. Breast Cancer Res Treat, 2011. 129(1): p. 157-64.

Capitolo 8 - Problemi dermatologici nei pazienti con anemia di Fanconi

Introduzione

Questo capitolo descrive i problemi cutanei più comuni che colpiscono i pazienti con anemia di Fanconi (AF) che derivano direttamente dalla malattia o dai trattamenti associati alla malattia. Anomalie della pelle, come l'alterazione della pigmentazione della pelle, possono essere i sintomi di presentazione dell'anemia di Fanconi (AF). I pazienti con AF che si sottopongono a trapianto di cellule ematopoietiche (HCT) possono anche sviluppare anomalie cutanee che derivano dalla malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) che si verifica nella pelle. Il rischio di sviluppare il cancro della pelle può essere aumentato per i pazienti adulti con AF a causa dei difetti di riparazione del DNA associati alla malattia, rendendo essenziale l'educazione precoce sulla protezione solare e la prevenzione del cancro della pelle. Vengono anche discusse le linee guida per lo screening e il trattamento delle verruche, della cheratosi attinica e dei tumori cutanei, inclusi il carcinoma a cellule basali e squamose e il melanoma.

Aspetto della pelle nei pazienti con anemia di Fanconi

Cambiamenti della pigmentazione

Le alterazioni del pigmento sono le anomalie cutanee più comunemente associate a una diagnosi di anemia di Fanconi (FA) (vedi Capitolo 2). Un paziente con AF può sviluppare iperpigmentazione o ipopigmentazione, tipicamente nelle aree esposte al sole [1, 2]. Sul collo, sul tronco e sulla parte superiore delle mani e dei piedi possono apparire macchie di pelle iper e ipo-pigmentate; possono anche apparire su ascelle, genitali, palmi delle mani o piante dei piedi (Figura 1). Aree di pelle di colore diverso spesso si sovrappongono e possono creare un aspetto lentiginoso: macchie di pelle di colore chiaro simili a gocce di pioggia sparse su aree più scure. Alcuni pazienti sembrano anche avere un tono della pelle scuro o simile all'ombra, in particolare nelle aree articolari, negli arti inferiori e sul collo. Sono comuni anche macchie di pelle abbronzate con bordi lisci (macchie caffelatte). I pazienti con AF possono anche essere soggetti a facili lividi a causa del basso numero di globuli rossi, che possono presentarsi nella pelle come piccole (petecchie) o grandi (porpora) aree di lividi e possono causare un aumento della pigmentazione localmente mentre queste aree guariscono [3].

Il test per l'AF dovrebbe essere preso in considerazione nei bambini piccoli con decolorazione iper- e/o ipo- pigmentata, o con macchie caffelatte e disturbi di accompagnamento suggestivi di AF (vedi Capitolo 2). Mentre alcuni pazienti affetti da AF sviluppano anomalie della pelle, altri no, e

tali anomalie non sono uniche per gli individui con AF. I cerotti ipopigmentati nei pazienti con AF si trovano anche in sindromi come la neurofibromatosi e la sclerosi tuberosa. Le macchie caffelatte sono una voglia relativamente comune nei pazienti con neurofibromatosi. Per l'aspetto estetico, alcune lesioni iperpigmentate come le macchie caffelatte possono essere rimosse con trattamenti laser.



Figura 1. Paziente con anemia di Fanconi e alterazioni pigmentarie della pelle.

La sindrome di Sweet

I pazienti con AF possono sviluppare la sindrome di Sweet (SS), chiamata anche dermatosi neutrofila acuta, che si presenta come placche rosse o noduli sulla pelle (Figura 2), che possono essere dolorose. Secondo uno studio [4], fino al 12% di tutti i pazienti affetti da AF sviluppa SS. La sindrome si sviluppa spesso molti anni dopo che a un paziente è stata diagnosticata l'AF. La febbre accompagna tipicamente le placche o i noduli rossi della pelle e lesioni simili possono essere presenti nelle ossa, nei polmoni o nel tratto gastrointestinale del paziente. Le lesioni della sindrome di Sweet vengono spesso scambiate per siti di infezione attiva e trattate come tali; tuttavia, quando queste placche vengono sottoposte a biopsia, non mostrano segni di infezione e guariscono molto male. Bisognerebbe considerare la possibilità di SS nei pazienti con AF che hanno lesioni cutanee rosse che non rispondono agli antibiotici. Poiché i pazienti affetti da AF possono sviluppare lesioni da SS sotto la pelle, potrebbe essere necessaria una radiografia per diagnosticare la condizione. Da notare, i pazienti con AF che sviluppano SS tendono anche ad avere un'alta incidenza di sindrome mielodisplastica (MDS) e leucemia mieloide acuta (AML), che precede o segue poco dopo la diagnosi di SS. Quando viene diagnosticata la SS insieme a caratteristiche anomalie ematologiche o scheletriche, i medici dovrebbero prendere in considerazione una diagnosi di AF. I pazienti con AF che sviluppano SS dovrebbero essere sottoposti ad aspirazione e biopsia del midollo osseo per valutare la possibilità di evoluzione a MDS o AML.



Figure 2. Un paziente con anemia di Fanconi con placche rosse e noduli caratteristici della sindrome di Sweet.

Crescite cutanee associate all'anemia di Fanconi

Le escrescenze cutanee in rilievo squamose nei pazienti con AF possono essere verruche (verruca vulgaris), carcinoma a cellule basali (BCC), carcinoma a cellule squamose (SCC), cheratosi attinica (AK) o altri tipi di lesioni. Gli operatori sanitari dovrebbero monitorare attentamente tutte le escrescenze cutanee per i cambiamenti nel tempo durante gli esami annuali della pelle di tutto il corpo.

Crescite cutanee non cancerose

I pazienti con AF hanno spesso livelli insolitamente alti di verruche, che possono segnalare una diminuzione o un'anomalia nell'immunità cellulo-mediata poiché le verruche possono essere avviate dall'infezione da papillomavirus umano (HPV) [1]. Le verruche possono essere trattate utilizzando la crioterapia o vari altri agenti topici. La cheratosi attinica, una crescita non cancerosa, si presenta come chiazze squamose piatte rosa o rosse e può progredire a SCC.

Cancro alla pelle

I raggi ultravioletti (UV) emessi dal sole possono avere molteplici effetti dannosi sulla pelle, alcuni dei quali possono essere accentuati nei pazienti affetti da AF. I raggi ultravioletti inducono danni al DNA, che nel tempo aumenta il rischio di tumori della pelle come carcinoma a cellule basali (BCC), carcinoma a cellule squamose (SCC) e melanoma [5]. Questo rischio è sottolineato dal fatto che i raggi UV possono essere immunosoppressivi nella pelle e la sorveglianza immunitaria è fondamentale per la prevenzione del cancro della pelle. La radiazione ultravioletta del sole ha diversi sottotipi: L'ultravioletto A (UVA) provoca l'invecchiamento precoce e la formazione di rughe della pelle; L'ultravioletto B (UVB) induce danni al DNA, come rotture a doppio filamento, ed è la principale causa di cancro della pelle. Gli individui con AF hanno una ridotta capacità di

riparare i tipi di danni al DNA indotti da UVB (Capitolo 1) e quindi hanno una maggiore vulnerabilità potenziale agli effetti dannosi di UVB e potenziale di sviluppare BCC e SCC [6].

Carcinoma a cellule basali e squamose

Il carcinoma basocellulare si manifesta tipicamente con protuberanze lucide, cerosi, rosso perla o rosa che crescono lentamente con un basso potenziale metastatico. Il SCC cutaneo appare come chiazze di pelle rosse, spesse, squamose e tenere che sono altamente metastatiche, specialmente se localizzate sulla testa o sul collo. Gli individui immunocompromessi hanno un rischio maggiore di sviluppare SCC. In un giovane paziente con AF, è probabile che più lesioni squamose siano verruche. In un adolescente più grande o in un adulto, i medici dovrebbero eseguire una biopsia per determinare se la lesione è AK, BCC o SCC. I dermatologi usano comunemente la chirurgia per rimuovere i tumori della pelle, sebbene la terapia fotodinamica (PDT) possa essere utilizzata per trattare BCC, SCC e AK. Altre terapie contro il cancro della pelle utilizzate nella popolazione generale includono agenti chemioterapici topici come 5-fluorouracile e/o farmaci che stimolano il sistema immunitario a colpire lesioni precancerose o cancro. La tollerabilità e l'efficacia di questi trattamenti nei pazienti con AF non è stata ben studiata.

Melanoma

Il melanoma è altamente metastatico e deve essere rimosso immediatamente. La maggior parte dei melanomi sono neri o marroni o multicolori con bordi asimmetrici e irregolari. I pazienti che hanno ricevuto HCT possono avere un numero maggiore di nevi melanocitici (nei) su arti, dita, orecchie o altre posizioni [7] e questi pazienti devono essere seguiti attentamente. Al momento non è chiaro se i pazienti affetti da AF abbiano un aumentato rischio di melanoma. Tuttavia, la compromissione immunitaria indotta dai raggi UV e il danno al DNA sono entrambi fattori di rischio per il melanoma e hanno rilevanza nell'AF; pertanto, si raccomandano esami annuali della pelle dell'intero corpo per il melanoma (e tumori non melanotici) a partire dall'età di 18 anni. Analogamente a BCC e SCC, la rimozione chirurgica del melanoma è la migliore opzione curativa per i pazienti con AF.

Prevenzione del cancro della pelle

È fondamentale che i pazienti affetti da AF pratichino un'accurata protezione della pelle o comunque evitino il sole sin dalla tenera età [8]. La protezione della pelle dovrebbe includere cappelli e indumenti protettivi oltre alla crema solare. Le creme solari che contengono bloccanti fisici, come l'ossido di zinco e l'ossido di titanio, sono efficaci e tendono ad essere più delicati sulla pelle sensibile. Anche gli assorbitori chimici, come benzofenoni e salicilati, forniscono una

copertura ad ampio spettro sebbene i tassi di allergie e irritazioni cutanee siano più elevati. Le creme solari di almeno 30 SPF devono essere riapplicate ogni 1-2 ore. L'interazione dei raggi UV con la pelle è parte integrante della sintesi della vitamina D; pertanto, l'uso di creme solari può ridurre i livelli di vitamina D. Gli integratori dietetici e di vitamina D possono fornire quantità adeguate di vitamina D (vedere il capitolo 9).

Trattamenti per l'anemia di Fanconi che colpiscono la pelle

Terapia androgenica e depilazione laser

La terapia con androgeni (vedere il Capitolo 3) può aumentare la crescita dei capelli sia negli uomini che nelle donne. Il trattamento laser può rimuovere i peli superflui, ma è improbabile che abbia un effetto duraturo se la terapia androgenica continua. I rischi della depilazione laser sono disagio, cambiamenti temporanei del pigmento e cicatrici. La depilazione laser non è stata associata ad un aumento del rischio di malignità cutanea. Il trattamento laser deve essere eseguito da un medico autorizzato con esperienza nella terapia laser.

Trapianto di cellule ematopoietiche

La malattia cutanea da trapianto contro l'ospite (GvHD) nei pazienti con AF deriva principalmente dalla reazione dei linfociti T del donatore contro la pelle del paziente dopo il trapianto di cellule ematopoietiche (HCT). Le manifestazioni cliniche e le caratteristiche istologiche della GvHD assomigliano molto ad altre condizioni osservate dopo il trapianto in pazienti con AF. Inoltre, la GvHD cronica può presentarsi come alterazione pigmentaria della pelle, che è anche una caratteristica dell'AF. Pertanto, gli operatori sanitari devono dare la priorità al riconoscimento e alla gestione della GvHD cutanea [9, 10]. La prevenzione e il trattamento della GvHD sono discussi in dettaglio nel Capitolo 3. Mentre tutti i riceventi di trapianto di cellule staminali sono generalmente a rischio di cancro della pelle non melanoma e melanoma, i pazienti con AF possono essere maggiormente a rischio a causa della loro ridotta capacità di riparare il DNA danneggiato [6]. Anche il cancro della pelle può comportarsi in modo più aggressivo in questa popolazione [11]. I fattori di rischio nella popolazione generale per il cancro della pelle non melanoma includono una storia di GvHD cronica e/o esposizione a immunosoppressione prolungata, il farmaco antifungino voriconazolo (vedi sotto) e radioterapia. I fattori di rischio per il melanoma includono un precedente trattamento con alcune chemioterapie e radiazioni alchilanti e antimitotiche. Chi riceve un trapianto di cellule staminali può sviluppare una perdita localizzata o generalizzata del colore della pelle o dei capelli, chiamata vitiligine [12]. La causa di questa condizione non è chiara, sebbene possa essere

più comune nei pazienti con una storia di GvHD acuta o cronica. Questi pazienti devono prestare particolare attenzione a proteggere la loro pelle dal sole o ad evitare del tutto l'esposizione al sole. Il voriconazolo è un agente antifungino che aumenta la sensibilità della pelle alla luce solare. L'uso del voriconazolo è stato implicato nello sviluppo di SCC in pazienti non affetti da AF se usato per 12 mesi [13]; pertanto, l'uso del voriconazolo e di altri farmaci antifungini dovrebbe essere discusso con l'ematologo e il team di trapianti del paziente affetto da AF.

Sommario

I pazienti con AF sperimentano alte percentuali di alterazioni cutanee anormali, tra cui iper- o ipopigmentazione, macchie caffelatte, crescita di verruche, cheratosi attinica, melanoma e tumori della pelle non melanoma. I pazienti con AF possono essere maggiormente a rischio di melanoma e carcinomi a cellule basali e squamose a causa di una riparazione difettosa del DNA associata alla malattia; pertanto, si consiglia di sottoporsi a esami annuali della pelle di tutto il corpo sin dalla tenera età e non oltre i 18 anni. I pazienti con AF in tutte le fasce d'età (compresi i neonati e quelli sottoposti a HCT) dovrebbero anche seguire rigide linee guida per ridurre al minimo l'esposizione ai raggi UV evitando la luce solare diretta attraverso indumenti che bloccano i raggi UV o l'applicazione regolare di filtri solari chimici con formulazioni che bloccano i raggi UV, come l'ossido di zinco. Il trapianto di cellule ematopoietiche aumenta il rischio di complicanze associate alla pelle come la malattia del trapianto contro l'ospite, che può colpire la pelle. Il team di assistenza clinica del paziente deve monitorare continuamente il paziente per potenziali effetti cutanei causati dai trattamenti comunemente usati per i pazienti con AF.

Il Fanconi Anemia Research Fund riconosce i seguenti contributi degli autori alla 5a edizione:

Arturo Saavedra, MD, PhD, MBA *

Jennifer Huang, MD

Krystal M. Jones, MD

Vinod Nambudiri, MD, MBA

** Presidente di commissione*

Riferimenti:

1. Johansson, E., et al., *Fanconi's anemia. Tumor-like warts, hyperpigmentation associated with deranged keratinocytes, and depressed cell-mediated immunity*. Arch Dermatol, 1982. 118(4): p. 249-52.
2. Rao, G.A., *Fanconi's anemia*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2008. 74(4): p. 398-9.
3. Shukla, P., et al., *Prevalence and association of dermatological manifestations with Fanconi anemia: A retrospective study*. Indian Dermatol Online J, 2018. 9(5): p. 341-2.
4. Giulino, L., et al., *Sweet syndrome in patients with Fanconi anaemia: association with extracutaneous manifestations and progression of haematological disease*. Br J Haematol, 2011. 154(2): p. 278-81.
5. Green, A., et al., *Melanocytic naevi and melanoma in survivors of childhood cancer*. Br J Cancer, 1993. 67(5): p. 1053-7.
6. Romick-Rosendale, L.E., et al., *The Fanconi anemia pathway: repairing the link between DNA damage and squamous cell carcinoma*. Mutat Res, 2013. 743-744: p. 78-88.
7. Katzenellenbogen, R.A., et al., *Skin and mucosal human papillomavirus seroprevalence in persons with Fanconi Anemia*. Clin Vaccine Immunol, 2015. 22(4): p. 413-20.
8. Leisenring, W., et al., *Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation*. J Clin Oncol, 2006. 24(7): p. 1119-26.
9. Filipovich, A.H., et al., *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. 11(12): p. 945-56.
10. Andrews, M.L., I. Robertson, and D. Weedon, *Cutaneous manifestations of chronic graft-versus- host disease*. Australas J Dermatol, 1997. 38(2): p. 53-62; quiz 63-4.
11. Curtis, R.E., et al., *Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study*. Blood, 2005. 105(10): p. 3802-11.
12. Sanli, H., et al., *Vitiligo after hematopoietic cell transplantation: six cases and review of the literature*. Dermatology, 2008. 216(4): p. 349-54.
13. Cowen, E.W., et al., *Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole*. J Am Acad Dermatol, 2010. 62(1): p. 31-7.

Capitolo 9 - Assistenza clinica di problemi gastrointestinali di anemia di Fanconi

Introduzione

L'anemia di Fanconi (AF) e i farmaci usati per trattare la malattia possono causare disturbi gastrointestinali, malattie del fegato e problemi legati all'alimentazione. Senza un trattamento adeguato, queste complicazioni possono interferire con la vita quotidiana e creare ostacoli per una crescita e uno sviluppo sani. Le preoccupazioni relative al tratto gastrointestinale che colpiscono i pazienti con AF più comunemente includono:

- Anomalie anatomiche del tratto gastrointestinale
- Sintomi gastrointestinali, tra cui scarsa assunzione di cibo, nausea, dolore addominale e/o diarrea
- Scarso aumento di peso o malnutrizione, spesso derivante da una riduzione dell'assunzione di cibo o difficoltà ad assorbire i nutrienti dal cibo
- Sovrappeso o obesità
- Tumori del tratto gastrointestinale
- Malattia del fegato
- Complicanze gastrointestinali del trapianto delle cellule ematopoietiche (HCT)

Il team di assistenza clinica gastrointestinale dovrebbe includere un gastroenterologo o un gastroenterologo pediatrico e, se necessario, un dietologo. Questo team dovrebbe lavorare in stretta collaborazione con altri specialisti dell'AF per fornire un'assistenza completa.

Anomalie anatomiche del tratto gastrointestinale

Circa il 7% dei pazienti con AF nasce con anomalie anatomiche nel tratto gastrointestinale [1]. Le anomalie più comuni includono atresia esofagea (EA), EA con fistola tracheoesofagea (TEF), atresia duodenale e altre malformazioni anorettali. Queste malformazioni possono includere un blocco dell'ano, un'incapacità del retto di connettersi all'ano o un passaggio anormale tra il retto e un'altra parte del corpo, come le vie urinarie o il sistema riproduttivo. La maggior parte delle anomalie viene diagnosticata e trattata nella prima infanzia, spesso prima della diagnosi di AF. Le anomalie del tratto gastrointestinale possono verificarsi in isolamento o manifestarsi con altri difetti alla nascita, compreso lo spettro dei disturbi VACTERL-H (descritto nel Capitolo 2).

Atresia esofagea e fistola tracheoesofagea

L'atresia esofagea, con o senza fistola tracheoesofagea (EA/TEF), viene tipicamente diagnosticata durante la gravidanza. I sintomi di EA/TEF nei neonati possono includere eccessiva perdita di saliva, intolleranza alimentare o difficoltà respiratorie. I neonati con EA/TEF che pesano più di 3

libbre e 5 once (1500 g) alla nascita e non hanno gravi difetti cardiaci hanno un tasso di sopravvivenza del 98% fino all'infanzia e oltre [2]. Recenti linee guida per la gestione di questa condizione sono state pubblicate altrove e possono essere consultate per ulteriori dettagli [3]. La gravità del difetto EA/TEF e la qualità della riparazione determinano le complicazioni a lungo termine che il paziente può sperimentare. Una forma di EA/TEF nota come atresia a gap lungo, caratterizzata da una lacuna nell'esofago che copre una distanza maggiore di tre vertebre della colonna vertebrale, è difficile da riparare e aumenta il rischio che l'esofago si restringa, provocando ulteriori complicazioni. Una seconda forma più grave di EA/TEF è chiamata atresia con gap ultra-lungo, definito come un gap nell'esofago che si estende su cinque o più vertebre. In questa forma di atresia, i segmenti esofagei sono molto corti ed è probabile che si verifichino complicazioni significative. Le migliori pratiche per il trattamento del gap ultra-lungo EA/TEF sono ancora in discussione [2]; tuttavia, i pazienti possono richiedere tecniche chirurgiche avanzate, inclusa la ricostruzione dell'esofago utilizzando il tessuto del colon o dello stomaco, o operazioni che inducono la crescita esofagea. Queste procedure sono associate a molte complicazioni, tra cui perdite dalle connessioni esofagee riparate e problemi di deglutizione come dolore con cibi solidi, reflusso frequente e vomito. Potrebbe anche esserci un rischio a lungo termine di cancro nel tessuto del colon utilizzato per ricostruire l'esofago. La riparazione di EA/TEF nell'infanzia porta spesso a malattia da reflusso gastroesofageo (GERD), difficoltà a deglutire e problemi respiratori nell'età adulta [4]. La diagnosi e la gestione della malattia da reflusso gastroesofageo sono essenziali per ridurre il dolore, il sanguinamento e il restringimento dell'esofago. La chirurgia anti-reflusso è spesso necessaria per correggere la complicanza. Problemi respiratori, tra cui tosse, polmonite e respiro sibilante, possono suggerire la necessità di una broncoscopia. La TEF ricorrente dovrebbe essere presa in considerazione se la polmonite o il dolore si sviluppano dopo un periodo di salute relativamente buona.

Atresia duodenale

L'atresia duodenale si verifica meno frequentemente rispetto a EA/TEF. Più del 50% dei pazienti con atresia duodenale presenta altri difetti alla nascita. Circa il 90% dei bambini sopravvive alla riparazione chirurgica dell'intestino e crescerà normalmente e svilupperà pochi sintomi. Tuttavia, il 12-15% dei pazienti sviluppa complicazioni nei mesi e negli anni successivi all'intervento, inclusi dolore addominale, svuotamento gastrico ritardato, ulcera peptica, megaduodeno, reflusso di liquidi dall'intestino nello stomaco e nell'esofago e sindrome dell'ansa cieca. I pazienti con atresia duodenale spesso sperimentano un lento movimento del cibo attraverso il tratto digerente al di sopra del passaggio intestinale formato dalla chirurgia. L'allargamento del duodeno può verificarsi fino a

18 anni dopo l'intervento chirurgico ed è associato a scarso aumento di peso, vomito, dolore addominale e sindrome dell'ansa cieca e di solito richiede un intervento chirurgico aggiuntivo [5].

Malformazioni anorettali

Le malformazioni anorettali sono uno spettro di difetti alla nascita in cui il tratto gastrointestinale è chiuso e non collegato all'ano o, invece, si apre in una posizione impropria, come la pelle, le vie urinarie o il sistema riproduttivo. Le prospettive a lungo termine per i pazienti con malformazioni anorettali variano e dipendono dal tipo di malformazione, dalla tecnica chirurgica utilizzata per riparare la malformazione, dalla presenza di ulteriori disturbi, dalle cure mediche in corso e dal follow-up. La gestione di queste complicanze richiede un approccio multidisciplinare. I problemi a lungo termine possono includere incontinenza fecale e costipazione con o senza encopresi [6]. Nella maggior parte dei casi, il controllo intestinale può essere ripristinato con i farmaci, sebbene alcuni pazienti possano richiedere un clistere di continenza antegrado.

Sintomi gastrointestinali

Molti pazienti con AF manifestano sintomi gastrointestinali, tra cui scarsa assunzione di cibo, nausea, dolore addominale e/o diarrea. Questi sintomi causano un disagio significativo e possono contribuire a uno scarso aumento di peso nei pazienti con AF. Durante le visite cliniche di routine, i medici dovrebbero incoraggiare i pazienti e le loro famiglie a segnalare sintomi gastrointestinali, poiché i pazienti spesso non rivelano spontaneamente queste preoccupazioni.

- Scarsa assunzione di cibo: può derivare da molti fattori, comprese complicazioni di anomalie anatomiche gastrointestinali (restringimento del tratto digerente o complicazioni di riparazione), infiammazione cronica e/o infezione, effetti collaterali di farmaci o problemi neurologici/comportamentali.
- Nausea: può derivare da molti fattori, ma spesso da infezioni, svuotamento gastrico ritardato causato da infezione o farmaci. La nausea è solitamente temporanea e si risolve una volta che l'infezione è stata curata o il farmaco interrotto. Lo stress psicologico, l'ansia e la depressione possono anche portare a nausea e dolore addominale e possono peggiorare i disturbi gastrointestinali esistenti.
- Dolore addominale: può derivare da un blocco parziale del tratto digerente, che può essere causato da complicazioni di difetti strutturali nel sistema gastrointestinale. Il dolore addominale può anche derivare da una motilità gastrointestinale anomala, da una crescita eccessiva di batteri nell'intestino tenue o da malattie della colecisti.

- Diarrea: può verificarsi per una serie di motivi, tra cui infezioni opportunistiche del tratto gastrointestinale, crescita eccessiva di batteri nell'intestino tenue, farmaci e sindrome dell'intestino corto. La stitichezza con perdita accidentale di feci può essere scambiata per diarrea.

Valutazione iniziale dei sintomi gastrointestinali

In tutti i casi, la valutazione iniziale dei sintomi gastrointestinali nei pazienti affetti da AF inizia con una storia medica e un esame fisico. La maggior parte dei problemi può essere diagnosticata a questo livello senza bisogno di ulteriori studi. Se il paziente ha una scarsa assunzione di cibo aspecifica, con o senza nausea e dolore addominale, può essere utile la valutazione per l'evidenza di un'infezione non evidente. L'infezione o l'infiammazione sistemica possono essere identificate attraverso studi di laboratorio, inclusa l'urinocoltura, la misurazione della proteina C reattiva nel siero e la velocità di sedimentazione dei globuli rossi. I pazienti con diarrea devono essere sottoposti a esame delle feci per ovuli e parassiti, antigene di giardia e criptosporidia e altri agenti opportunistici. Per diagnosticare la sospetta crescita eccessiva di batteri nell'intestino tenue, si raccomanda il test del respiro all'idrogeno o una prova sperimentale dell'antibiotico metronidazolo. L'intubazione duodenale per raccogliere il succo dell'intestino tenue per la coltura non è pratica e non è raccomandata per i pazienti con AF, che hanno sia una maggiore sensibilità alle radiazioni che un aumentato rischio di sanguinamento.

Valutazione del reflusso gastroesofageo

Un recente studio endoscopico su otto pazienti con AF ha trovato prove di esofagite da reflusso in tutti, con cinque degli otto pazienti con malattia moderata o grave [7]. Tutti i pazienti con malattia moderata o grave presentavano sintomi di reflusso, inclusa difficoltà a deglutire. L'età all'endoscopia iniziale variava da 10 a 39 anni. Due individui con esofagite più grave, compreso il bambino nello studio, hanno sviluppato carcinoma a cellule squamose esofagee entro due anni. Per entrambi sono state pubblicate le linee guida delle migliori pratiche per la valutazione e la gestione della GERD nei pazienti nella popolazione generale adulti e bambini [8, 9]. Per i pazienti con AF, i sintomi del reflusso devono essere interrogati ad ogni visita. I sintomi più comuni del reflusso includono bruciore di stomaco, dolore toracico, dolore addominale nell'area mediopigastica, aumento dell'eruttazione o singhiozzo e disfagia. Da un punto di vista strettamente sintomatico, i bambini con GERD possono essere trattati senza ulteriori test se sono abbastanza grandi da spiegare in modo affidabile i loro sintomi. In alternativa, il reflusso può essere diagnosticato nei bambini con una sonda di pH/impedenza posizionata in modo manometrico. Il trattamento inizia con gli inibitori

della pompa protonica (ad es. Omeprazolo o lansoprazolo alla dose di 1 mg / kg / die fino al raggiungimento delle dosi per adulti). Gli antagonisti H2 dovrebbero essere evitati perché questi farmaci aumentano il rischio di soppressione del midollo osseo. Tuttavia, uno studio del 2019 suggerisce che l'endoscopia annuale, anche nei bambini piccoli, deve essere presa in considerazione nei pazienti affetti da AF per consentire la diagnosi precoce del cancro esofageo [7] (vedere il Capitolo 5).

Valutazione dello svuotamento gastrico ritardato

Si deve sospettare uno svuotamento gastrico ritardato nei pazienti che manifestano nausea, si sentono pieni prima del solito e vomitano cibo mangiato diverse ore prima. Alcuni pazienti, tuttavia, potrebbero non manifestare sintomi. Il test più comunemente utilizzato per diagnosticare lo svuotamento gastrico ritardato nella popolazione generale è lo studio di svuotamento gastrico di medicina nucleare, che coinvolge le radiazioni. Per evitare l'esposizione alle radiazioni nei pazienti affetti da AF, è possibile omettere uno studio sullo svuotamento gastrico e iniziare una prova di trattamento, a condizione che il paziente presenti sintomi classici, esame fisico normale e nessuna evidenza di ostruzione nel tratto digerente. Se disponibile, può essere utilizzata la diagnosi ecografica dello svuotamento gastrico ritardato. I pazienti che riferiscono sintomi come nausea o dolore addominale entro 30 minuti dall'inizio di un pasto potrebbero avere un accomodamento gastrico alterato, una condizione in cui lo stomaco non riesce a rilassarsi e ad accettare il cibo. Questi pazienti possono trarre beneficio dal trattamento con il farmaco ciproeptadina, somministrato 30 minuti prima dei pasti. In caso di nausea grave e incontrollabile senza una causa rilevabile, può essere giustificata una prova del farmaco ondansetron se non vi sono miglioramenti con ciproeptadina o domperidone.

La prima linea di terapia per lo svuotamento gastrico ritardato è dietetica. Il paziente deve sottoporsi a consulenza dietetica con un dietologo per regolare il contenuto e la frequenza dei pasti; dovrebbero essere favoriti pasti piccoli e frequenti che limitano i grassi e le fibre non digeribili mantenendo un adeguato apporto calorico. La motilità gastrointestinale può essere ulteriormente migliorata da una prova di farmaci, come l'eritromicina (5 mg/kg/dose, 3 volte al giorno) o, in Canada e in Europa, domperidone (0,25 - 0,5 mg/kg/dose, 3-4 volte al giorno; dose massima giornaliera di 2,4 mg/kg o 80 mg/giorno). Prima della prescrizione, il medico deve determinare se il paziente sta assumendo farmaci che possono interagire negativamente con il farmaco per lo svuotamento gastrico. Ad esempio, è noto che il gruppo di farmaci azolici (cioè fluconazolo, itraconazolo o ketoconazolo) usati per trattare le infezioni fungine interagisce negativamente con l'eritromicina. L'uso della metoclopramide non è raccomandato a causa di effetti collaterali

potenzialmente pericolosi, inclusi quelli irreversibili, discinesia tardiva, un disturbo caratterizzato da movimenti ripetitivi e involontari. L'uso combinato di amoxicillina e acido clavulanico (20 mg/kg di amoxicillina e 1 mg/kg di acido clavulanato, 2 volte al giorno, con un massimo di 250 mg di amoxicillina, 3 volte al giorno) ha dimostrato di migliorare la motilità dell'intestino tenue e può essere prescritto quando i farmaci di cui sopra hanno fallito o se un paziente non tollera l'alimentazione digiunale [10, 11]. I casi di svuotamento gastrico ritardato che non migliorano con i farmaci possono richiedere procedure chirurgiche, come la terapia endoscopica con dilatazione pilorica e iniezione di tossina botulinica, digiunostomia o gastro-digiunostomia. Prima di eseguire un intervento chirurgico, che potrebbe introdurre ulteriori complicazioni gastrointestinali, i medici devono tenere presente che la maggior parte dei casi di svuotamento gastrico ritardato nei bambini che si verificano senza una causa identificabile si risolveranno nel tempo.

Valutazione della scarsa crescita

Molti bambini con AF hanno una crescita scarsa. Il peso e l'altezza devono essere misurati ad ogni visita clinica utilizzando metodi appropriati per l'età del bambino e tracciati su un grafico chiamato curva di crescita. Le misurazioni del peso rispetto all'altezza dovrebbero essere tracciate per i bambini di età inferiore a due anni e le misurazioni dell'indice di massa corporea (BMI) rispetto all'età dovrebbero essere tracciate per i bambini di età superiore a due anni. I bambini con AF possono essere più bassi del previsto in base alla condizione genetica stessa, alla genetica (non correlata all'AF) che contribuisce al modello di crescita nelle loro famiglie, a molteplici anomalie ormonali [12] o alla soppressione della crescita dovuta all'infiammazione associata all'infezione. Tuttavia, i bambini con AF dovrebbero avere un normale peso per l'altezza o BMI per l'età. Può essere necessaria la valutazione da parte di un endocrinologo pediatrico per i bambini con AF che mostrano una scarsa altezza/crescita lineare. La malnutrizione, sia che sia il risultato di una cattiva assunzione di cibo, un elevato utilizzo di energia o un'eccessiva perdita di feci, si traduce inizialmente in una curva di crescita che mostra un peso ridotto rispetto all'altezza o un basso indice di massa corporea rispetto all'età. Occorre inoltre prestare attenzione ai bambini che presentano perdita di peso o tasso di crescita ridotto. Uno studio ha rilevato che il 22% dei pazienti con AF era sottopeso, indice di malnutrizione [12]. Lo stato nutrizionale generale dei pazienti con AF può essere determinato durante ogni esame fisico di routine valutando la massa muscolare, la salute della pelle e delle mucose, nonché i livelli di energia e attività.

Scarso aumento di peso

I genitori di bambini con AF sono spesso preoccupati per lo scarso aumento di peso dei loro figli e per il "mangiare schizzinoso". Questi due problemi dovrebbero essere affrontati separatamente. Circa il 60% dei bambini con AF ha una bassa statura come parte della malattia genetica. Questi bambini avranno anche pesi proporzionalmente inferiori. Gli operatori sanitari dovrebbero discutere con i genitori dei pazienti affetti da AF il modello delle curve di crescita del loro bambino, in particolare le variazioni di peso rispetto all'altezza dalla nascita ai due anni di età e il BMI dopo i due anni. I genitori dovrebbero essere incoraggiati ad accettare come normale un bambino il cui peso sia appropriato per la loro altezza piuttosto bassa. Il tentativo aggressivo di aumentare l'assunzione di cibo del bambino non aumenterà la sua altezza o la sua salute generale e potrebbe creare disturbi alimentari o problemi familiari durante i pasti. I bambini "schizzinosi" e le loro famiglie possono beneficiare di terapie comportamentali per aumentare la varietà di cibi consumati. Queste terapie non sono state studiate in pazienti con AF, ma sono state efficaci in altre popolazioni di pazienti con scarsa assunzione di cibo. Ad esempio, in pazienti con fibrosi cistica, la modifica comportamentale ha dimostrato miglioramenti a lungo termine nell'assunzione di cibo [12].

Scarsa assunzione di cibo contro malassorbimento

Nei pazienti con documentato scarso aumento di peso o perdita di peso, devono essere considerati sia uno scarso apporto di cibo che/o la diarrea con malassorbimento dei nutrienti. L'analisi dei dati dietetici di 3 giorni del paziente può indicare un apporto di proteine e calorie inadeguato. La consulenza dietetica, con o senza valutazione da parte di uno specialista in alimentazione, può essere sufficiente per migliorare l'assunzione orale in alcuni pazienti; tuttavia, se l'assunzione di cibo non aumenta, la consulenza dovrebbe mirare a massimizzare le calorie con l'aggiunta di cibi ipercalorici e integratori liquidi o in polvere. I pazienti con AF possono anche avere carenze o un aumentato fabbisogno di vitamine e minerali specifici, inclusi folato e zinco. Anche i bambini con un peso adeguato all'altezza possono trarre beneficio da un integratore vitaminico-minerale giornaliero (in genere, dovrebbe essere selezionato un integratore privo di ferro e dovrebbero essere evitate dosi eccessive di vitamine, come discusso a pagina 168-169).

Carenza di vitamina D.

Tutti i pazienti con AF dovrebbero essere sottoposti a screening per la carenza di vitamina D almeno una volta all'anno, preferibilmente durante l'inverno, controllando i livelli ematici della forma attiva di vitamina D, nota come 25-idrossivitamina D. Se il livello di 25-idrossivitamina D è inferiore a 30, quindi è indicata l'integrazione con vitamina D orale una volta alla settimana. I

pazienti sotto i 44 libbre (20 kg) dovrebbero ricevere 8.000 UI una volta alla settimana; quelli sopra i 44 libbre (20 kg) dovrebbero ricevere 50.000 UI una volta alla settimana. I livelli di vitamina D devono essere ricontrollati dopo 8 settimane e l'integrazione deve continuare fino a quando il livello di 25-idrossivitamina D non è superiore a 30.

Alimentazione supplementare nei bambini con anemia di Fanconi

Può essere necessaria un'alimentazione supplementare per raggiungere uno stato nutrizionale sano nei bambini che sono costantemente inferiori all'85% del peso previsto per la loro altezza, che hanno un BMI che è costantemente inferiore al terzo percentile per la loro età o che non sono riusciti a guadagnare peso su un periodo da 3 a 6 mesi. L'alimentazione supplementare tramite sondino alimentare, nota come integrazione enterale, è preferibile al supplemento mediante infusione endovenosa, nota come nutrizione parenterale. La nutrizione parenterale supplementare richiede il posizionamento di un catetere centrale, che aumenta il rischio di infezione, disturbi metabolici e danno epatico. L'alimentazione parenterale dovrebbe essere limitata a quei pazienti che non sono in grado di soddisfare le loro esigenze con l'integrazione enterale.

Il supplemento enterale può essere erogato mediante sondini nasogastrici, naso-digiunali o gastrostomici. Si raccomanda che i pazienti con AF si sottopongano a uno studio di alimentazione nasogastrica o naso-digiunale prima di procedere. La via nasale è la migliore per i pazienti che necessitano di un'alimentazione supplementare per meno di tre mesi. Gli svantaggi dei tubi nasali includono un aumento del rischio di infezione del seno e l'esposizione a radiazioni ionizzanti durante la fluoroscopia utilizzata per il posizionamento del tubo. I sondini gastrostomici forniscono un accesso più permanente al tratto gastrointestinale per la somministrazione di alimentazione enterale. Le complicanze dei sondini gastrostomici sono limitate all'irritazione locale e/o all'infezione, potenzialmente a causa della bassa conta dei neutrofili. Inoltre, se il livello piastrinico del paziente è molto basso al momento dell'intervento, un sanguinamento eccessivo è un rischio. Alcuni pazienti avvertono bruciore di stomaco dopo aver iniziato il supplemento con l'alimentazione enterale, in particolare con l'alimentazione notturna. Possono verificarsi anche vomito e diarrea. Di solito, un dietista o un medico può apportare semplici modifiche alla terapia per alleviare questi sintomi. È inoltre consigliabile che i pazienti monitorino regolarmente i livelli di zucchero nel sangue quando seguono una dieta ipercalorica.

Stimolanti dell'appetito

Prima di prescrivere stimolanti dell'appetito, i medici devono prima indagare e gestire in modo appropriato le cause diagnosticabile di scarso appetito e crescita inadeguata nei pazienti con AF. Gli

stimolanti dell'appetito non tratteranno lo svuotamento gastrico ritardato, la depressione, l'infezione cronica o altre cause trattabili di aumento di peso e crescita inadeguati. Non è chiaro se il peso guadagnato durante l'assunzione di stimolanti dell'appetito verrà mantenuto dopo che il farmaco è stato interrotto. Tuttavia, diversi farmaci hanno effetti collaterali stimolanti l'appetito (ad es. Ciproheptadina, megestrol acetato e agenti antipsicotici atipici, olanzapina e mirtazapina). Sebbene questi farmaci non fossero originariamente formulati o prescritti come stimolanti dell'appetito - e nessuno è stato testato in pazienti con AF - sono stati usati per cercare di prevenire la perdita di peso indesiderata in pazienti con cancro, HIV/AIDS e fibrosi cistica [13, 14].

È stato dimostrato che il megestrol acetato aumenta l'appetito e il peso in piccoli studi per periodi relativamente brevi [15]. Ha un alto potenziale di gravi effetti collaterali, inclusa l'insufficienza surrenalica [16, 17]. Sebbene possibilmente adatto a situazioni in cui è necessario un trattamento a breve termine (ad esempio, durante la chemioterapia, la terapia palliativa), non è raccomandato per le persone con AF, che potrebbero aver bisogno di stimolazione dell'appetito a lungo termine. La ciproheptadina, un antistaminico usato per trattare le reazioni allergiche, è un popolare stimolante dell'appetito perché ha pochi effetti collaterali oltre alla sonnolenza temporanea. In alcuni studi il farmaco è stato ben tollerato dai pazienti con cancro o fibrosi cistica, ma ha determinato un aumento di peso minimo o nullo [14, 18]. Tuttavia, alcuni medici scelgono di provare questo farmaco prima di ricorrere all'alimentazione nasogastrica o gastrostomica. I pazienti possono trarre beneficio dalla ciproheptadina, poiché riduce i conati di vomito [19]. È stato dimostrato che i cannabinoidi riducono la nausea e il vomito in molte circostanze [20]. Sebbene alcuni pazienti provino varie forme di cannabinoidi per stimolare l'appetito, l'uso dovrebbe essere limitato a prove sperimentali finché non si apprende di più.

Sovrappeso e obesità nell'anemia di Fanconi

Come nella popolazione generale, alcuni pazienti con AF sono in sovrappeso o obesi. In uno studio, il 27% dei pazienti con AF era in sovrappeso o obeso; inoltre, questi pazienti in sovrappeso o obesi tendevano anche ad avere il diabete [21]. I bambini che hanno un BMI maggiore dell'85 ° percentile e inferiore al 95 ° percentile per età sono considerati in sovrappeso e quelli che hanno un BMI maggiore del 95 ° percentile per età sono considerati obesi. Entrambe le diagnosi devono essere confermate da un esame fisico. Complicazioni significative possono derivare da sovrappeso e obesità, inclusi livelli elevati di grassi e colesterolo nel sangue, diabete, disturbi del sonno ostruttivi e altri aspetti della sindrome metabolica. Sebbene una discussione completa sulla gestione del sovrappeso e dell'obesità esuli dallo scopo di questo capitolo (vedere i riferimenti [22] e [23] per ulteriori informazioni), la modifica dello stile di vita è un punto di partenza essenziale. I medici

dovrebbero chiedere ai pazienti di tenere un diario di 6 giorni della dieta e dell'attività quotidiana, che forniscono entrambi la base per la consulenza riguardo ai cambiamenti nella dieta e nell'esercizio fisico. La maggior parte delle famiglie richiederà sessioni di consulenza mensili per un certo periodo di tempo per garantire il raggiungimento del peso appropriato. Anche la consulenza psicologica può aiutare, soprattutto se si sospetta un disturbo alimentare. I pazienti dovrebbero essere esortati a evitare diete alla moda e preparati per dimagrire da banco e a concentrarsi su modifiche dello stile di vita sano. Il paziente obeso dovrebbe essere valutato per le conseguenze sulla salute primaria dell'obesità. Come minimo, le misurazioni devono includere la pressione sanguigna utilizzando un bracciale di dimensioni adeguate, profilo lipidico a digiuno, tolleranza al glucosio orale con livelli di insulina e livelli ematici degli enzimi epatici aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT). I pazienti obesi con disturbi del sonno o russamento richiederanno uno studio del sonno e potrebbero aver bisogno di un ecocardiogramma per valutare la funzione cardiaca.

Malattia del fegato

La malattia del fegato è generalmente una complicanza del trattamento dell'AF e i pazienti dovrebbero essere indirizzati ad un gastroenterologo esperto nel trattamento della malattia del fegato. Le sezioni seguenti forniscono una panoramica dei problemi epatici più comuni che colpiscono i pazienti con AF.

Complicazioni al fegato associate agli androgeni

Gli steroidi androgeni usati per trattare un basso numero di cellule del sangue in pazienti con AF possono causare complicazioni epatiche multiple, inclusa una rara condizione chiamata peliosi epatica, alterazioni subcellulari nelle cellule del fegato chiamate epatociti e tumori epatici benigni noti come adenomi epatocellulari [24]. Uno studio su pazienti con AF ha rilevato un aumento di 5 volte dei livelli degli enzimi epatici - un indicatore di danno epatico - in pazienti con una storia di terapia androgenica rispetto a quelli senza una storia di terapia androgenica; inoltre, tre dei 20 pazienti trattati con androgeni hanno sviluppato tumori al fegato [25]. Pertanto, è essenziale un attento monitoraggio delle complicanze epatiche della terapia con androgeni. La Figura 1 fornisce uno schema per le strategie di gestione delle complicanze epatiche per i pazienti con AF in terapia con androgeni.

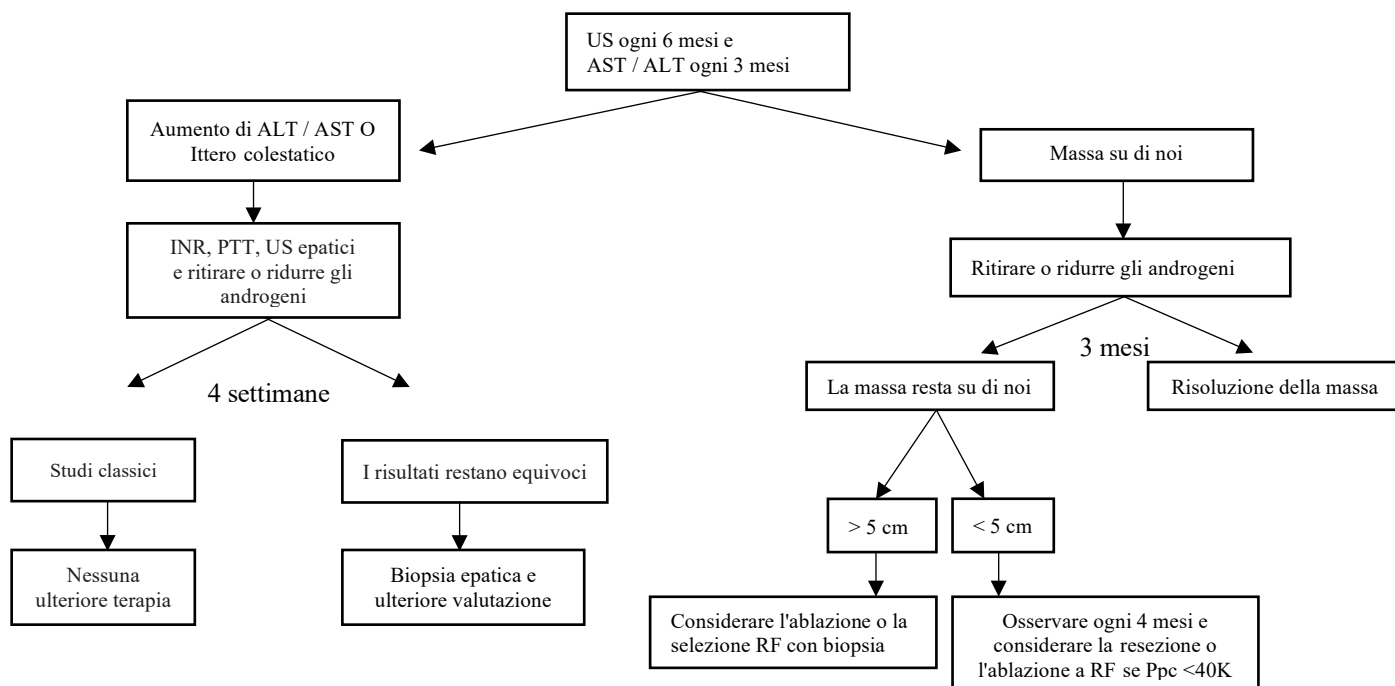


Figura 1. Gestione delle potenziali complicanze epatiche nei pazienti con AF in terapia androgenica. Abbreviazioni: AST, aspartato transaminasi; ALT, alanina transaminasi; INR, rapporto internazionale normalizzato; PPT, tempo di tromboplastina parziale; US, ultrasuoni; RF, radiofrequenza; Ppc, conta piastrinica.

Peliosi epatica

La peliosi epatica (PH) si verifica quando i vasi sanguigni del fegato chiamati sinusoidi si dilatano eccessivamente e formano ampi spazi pieni di sangue, come le cisti, che sono sparsi in tutto il fegato. Questa condizione può verificarsi con qualsiasi dose di terapia androgenica e in qualsiasi momento durante il trattamento. Sebbene molti casi di PH siano asintomatici, i sintomi possono includere un ingrossamento anormale del fegato e dolore e sensibilità nella parte superiore destra dell'addome. Questa condizione può essere pericolosa per la vita se le sinusoidi si rompono. I pazienti con PH mostrano livelli normali di enzimi epatici, bilirubina e test di funzionalità epatica. Questa condizione viene diagnosticata al meglio tramite biopsia epatica, sebbene le tecniche di *imaging* (ad es. Ecografia, angiografia e tomografia computerizzata) possano rivelare lesioni di grandi dimensioni. La biopsia epatica può essere impossibile nei pazienti che hanno un alto rischio di sanguinamento. Le lesioni possono regredire al termine della terapia con androgeni [18, 19].

Danno aspecifico alle cellule del fegato

La terapia androgenica può portare a ittero colestatico, ipertransaminasemia o cirrosi epatica nei pazienti in terapia androgenica continuata [18]. La cessazione della terapia androgenica di solito porterà alla completa risoluzione dei sintomi. Tuttavia, se i livelli degli enzimi epatici non tornano alla normalità dopo la sospensione degli androgeni, può essere indicata la biopsia epatica (vedere il Capitolo 3 per ulteriori informazioni sugli androgeni).

Adenomi epatocellulari

La terapia con androgeni può anche provocare adenoma epatocellulare. Un adenoma è un tumore benigno che non invade il tessuto circostante; tuttavia, può rompersi, causando emorragie pericolose per la vita. Esiste anche il rischio di trasformazione maligna, in particolare in alcuni sottogruppi di adenomi [26]. Il rischio di sanguinamento negli adenomi epatocellulari è aumentato nei pazienti con trombocitopenia. I pazienti con AF possono sviluppare rapidamente adenomi epatocellulari, spesso entro 3 mesi dall'inizio della terapia con androgeni [27-29]. Gli adenomi epatocellulari vengono generalmente diagnosticati mediante ultrasuoni. Le scansioni TC e la risonanza magnetica con mezzo di contrasto sono più sensibili degli ultrasuoni nel rilevare gli adenomi epatocellulari. Nonostante l'esposizione alle radiazioni dalla TC, si raccomanda vivamente che tutti i pazienti ricevano sia la TC che la risonanza magnetica prima del trapianto di cellule ematopoietiche (HCT) se sono stati precedentemente sottoposti a terapia androgenica [30]. Gli adenomi epatocellulari possono regredire dopo l'interruzione della terapia androgenica, ma se persistono, può essere necessaria la rimozione chirurgica o l'ablazione con radiofrequenza, in particolare prima dell'HCT.

Carcinoma epatocellulare

Il carcinoma epatocellulare (HCC), o cancro del fegato maligno, è segnalato occasionalmente in associazione con l'uso di androgeni. Alcuni studi hanno suggerito che i pazienti con AF possono avere un aumentato rischio di HCC derivante dall'uso di androgeni. L'HCC associato alla terapia androgenica è caratterizzato dall'assenza di α -fetoproteina nel sangue che la distingue da altre forme di HCC [18]. I pazienti che sviluppano HCC devono interrompere la terapia con androgeni.

Prevenzione e gestione delle malattie del fegato

Le misure protettive generali per i pazienti con AF a rischio di malattia epatica includono lo screening, l'immunizzazione e l'evitamento di sostanze che possono essere tossiche per il fegato. Lo screening per la malattia del fegato comprende la misurazione dei livelli ematici degli enzimi epatocellulari, ALT e AST, e degli enzimi biliari, fosfatasi alcalina, gamma-glutamyl transpeptidasi (GGT) e / o 5'-nucleotidasi. Per lo screening del danno delle cellule biliari nei bambini, le misurazioni di GGT e 5'-nucleotidasi sono preferite rispetto alla fosfatasi alcalina, poiché la fosfatasi alcalina può essere aumentata da lesioni ossee o crescita ossea. Livelli elevati di bilirubina coniugata riflettono l'ostruzione del flusso biliare nel fegato o un danno significativo alle cellule del fegato. La funzione delle cellule epatiche può essere studiata testando la velocità con cui i coaguli di sangue e l'esame ecografico possono rivelare l'accumulo di tessuto adiposo o cicatriziale, il flusso sanguigno alterato e l'ostruzione del flusso biliare nel fegato. I pazienti con enzimi epatici elevati

devono sottoporsi a una valutazione completa del proprio fegato da un epatologo o da un epatologo pediatrico. In alcuni casi, può essere necessaria una biopsia epatica per valutare la gravità della malattia epatica. I pazienti devono essere immunizzati contro il virus della varicella zoster (a meno che i vaccini con virus vivo non siano controindicati), il virus dell'epatite A e il virus dell'epatite B. I livelli di anticorpi contro questi virus dovrebbero essere misurati per assicurare che il paziente abbia acquisito l'immunità. I farmaci tossici per il fegato, compreso l'alcol, dovrebbero essere evitati quando possibile. I livelli di vitamine liposolubili devono essere monitorati su base annuale nei pazienti con la maggior parte delle forme di malattia del fegato, in particolare nei casi di malattia colestatica.

Complicazioni gastrointestinali ed epatiche in trapianto di cellule ematopoietiche

Per trattare le anomalie del sangue associate all'anemia di Fanconi (FA), molti pazienti vengono sottoposti a trapianto di cellule ematopoietiche (HCT), una procedura in cui le cellule staminali anormali vengono sostituite con cellule staminali sane. Prima dell'HCT, i pazienti devono essere sottoposti a una valutazione completa gastrointestinale, epatica e nutrizionale. Se esiste dolore addominale cronico non diagnosticato, può essere necessaria l'endoscopia per rilevare potenziali fonti di sanguinamento o infezione. I pazienti che richiedono un'alimentazione supplementare tramite un sondino gastrostomico idealmente lo dovrebbero inserire almeno tre mesi prima dell'HCT per garantire la completa guarigione del sito di inserimento. Le infezioni o l'irritazione nel sito di inserzione devono essere trattate prima dell'HCT. Inoltre, la diarrea dovrebbe essere valutata per rilevare organismi opportunistici, lo stato nutrizionale raggiunto deve essere ottimale e la lesione e / o la funzione delle cellule epatiche deve essere valutata prima del trapianto. I pazienti che hanno precedentemente ricevuto androgeni devono essere valutati per adenomi con ecografia, TAC e risonanza magnetica.

Una revisione dell'intero spettro delle complicanze epatiche e gastrointestinali correlate all'HCT va oltre lo scopo di questo lavoro (per una revisione recente, vedere [31]). Storicamente, i pazienti con AF sottoposti a HCT avevano un aumentato rischio di malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) (vedi Capitolo 3), in cui le cellule trapiantate considerano il corpo del ricevente come estraneo e attaccano il corpo, danneggiando l'intestino, la pelle, e fegato [32]. I pazienti con AF che sviluppano GvHD cronica dopo aver subito HCT possono manifestare diarrea con scarso assorbimento dei nutrienti dalla dieta, con conseguente difficoltà a mantenere il peso. Occasionalmente, il tratto intestinale si restringe, causando dolore. L'insufficienza pancreatica è rara, ma deve essere presa in considerazione nei pazienti con scarso assorbimento dei grassi. I pazienti con GvHD epatica cronica presentano tipicamente colestasi nel fegato, con livelli elevati degli enzimi epatici ALT e AST. Entrambi gli enzimi possono aumentare rapidamente se il paziente ha la GvHD e quando le dosi dei

farmaci che sopprimono il sistema immunitario sono ridotte. È raro che i pazienti acquisiscano epatite virale cronica da HCT, ma questo dovrebbe essere considerato se gli enzimi epatici sono in aumento. Se la diagnosi di GvHD epatica cronica è incerta, è indicata la biopsia epatica. La GvHD cronica del fegato viene trattata con farmaci che sopprimono il sistema immunitario e acido ursodesossicolico (20 mg/kg/die). La colestasi può portare a uno scarso assorbimento delle vitamine liposolubili A, D, E e K; pertanto, i livelli di queste vitamine dovrebbero essere monitorati per determinare se è necessaria un'integrazione vitaminica. I livelli di vitamina A, D ed E possono essere misurati tramite analisi del sangue e i livelli di vitamina K possono essere dedotti misurando la tendenza alla coagulazione del sangue [33].

Screening del cancro del sistema gastrointestinale

I tumori del sistema gastrointestinale sono potenziali complicanze dell'anemia di Fanconi (AF). Finora in letteratura è stato documentato un solo caso di cancro al colon in una persona con AF; tuttavia, i rapporti degli adulti AF che hanno partecipato alla riunione annuale del Fanconi Anemia Research Fund nel 2019 hanno rivelato che a diversi adulti della comunità AF è stato diagnosticato un cancro al colon. Il *Fanconi Anemia Research Fund* sta attualmente valutando se lo screening del cancro al colon è garantito. I pazienti con AF sono a maggior rischio di cancro esofageo (vedere capitoli 4 e 5) e le linee guida per lo screening sono discusse nel Capitolo 5. Come accennato a pagina 157, si raccomanda l'ecografia per lo screening del carcinoma epatocellulare per i pazienti che assumono androgeni.

Rischi e benefici dell'integrazione

Attualmente, nessuno studio basato sull'evidenza ha dimostrato che grandi dosi di vitamine, antiossidanti o altri micronutrienti siano efficaci nel trattamento dell'AF. Tuttavia, è stato dimostrato che i prodotti contenenti ferro supplementare, vitamine A (compreso il beta carotene), C ed E e acidi grassi omega-3 possono portare a rischi per la salute nei pazienti con AF [34]. Grandi dosi di acidi grassi omega-3, comunemente presenti negli integratori di olio di pesce, possono aumentare il rischio di sanguinamento a causa dell'inattivazione delle piastrine. Poiché i pazienti con AF hanno livelli ridotti di piastrine, i prodotti che compromettono la funzione piastrinica dovrebbero essere evitati. Inoltre, le vitamine A, C, D e la niacina possono essere tossiche in eccesso. L'integrazione di micronutrienti per prevenire il cancro nei pazienti nella popolazione generale ha dimostrato che l'integrazione può ridurre il rischio di cancro nelle popolazioni con carenza di nutrienti, ma le popolazioni con livelli di nutrienti normali non vedono alcun effetto o, in alcuni casi, aumenta il rischio di cancro [35]. Inoltre, ampi studi sulla popolazione generale hanno dimostrato che sia gli integratori di vitamina A che quelli di vitamina E sono associati ad un

aumentato rischio di alcuni tumori, pertanto, i pazienti con AF dovrebbero evitare ulteriori integrazioni con queste vitamine fino a quando ulteriori studi non indicheranno diversamente. Contrastare il danno ossidativo utilizzando antiossidanti può essere importante per i pazienti con AF [36], tuttavia, la ricerca non ha dimostrato in modo definitivo che l'integrazione con antiossidanti orali cambi il corso della malattia. Attualmente, uno studio clinico in corso presso l'Università di Cincinnati sta esaminando se la somministrazione orale di quercetina, un flavonoide presente in natura, riduce le specie reattive dell'ossigeno e il danno al DNA nelle cellule dei pazienti con AF. I risultati intermedi dello studio prospettico di chemioprevenzione del carcinoma a cellule squamose (SCC) di fase II mostrano che la quercetina orale ha portato a marcatori surrogati migliorati di instabilità genomica/danno al DNA nelle cellule della mucosa buccale dei pazienti e non sono stati segnalati eventi avversi [37]. I risultati preliminari della sperimentazione sono incoraggianti; tuttavia, è troppo presto per confermare se un supplemento di quercetina riduce il rischio di SCC nei pazienti con AF.

Sommario

I pazienti con anemia di Fanconi (AF) manifestano sintomi gastrointestinali come riduzione dell'appetito, nausea, dolore addominale e diarrea. Questi sintomi, insieme ad anomalie anatomiche del tratto gastrointestinale, possono portare a scarso aumento di peso o malnutrizione, o in alcuni casi i pazienti sono in sovrappeso o obesi. Trattamenti comuni per l'AF, compreso il trapianto di cellule ematopoietiche (HCT), possono causare gravi complicazioni gastrointestinali tra cui malattie del fegato, malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) e potenzialmente cancro. Le anomalie gastrointestinali sono tipicamente diagnosticate e trattate tramite intervento chirurgico durante l'infanzia; tuttavia, è necessario un esame fisico completo per valutare adeguatamente le cause alla radice dei sintomi gastrointestinali. Allo stesso modo, la valutazione della scarsa crescita dovrebbe essere valutata nel contesto di una scarsa assunzione rispetto a problemi di malassorbimento. I pazienti con AF trattati con androgeni devono essere monitorati per la malattia del fegato e lo sviluppo di carcinoma epatocellulare; la prevenzione delle malattie del fegato dovrebbe includere lo screening e l'eliminazione di sostanze che causano tossicità epatica. Un'assistenza clinica completa e integrata che affronti adeguatamente i problemi gastrointestinali per i pazienti con AF è necessaria per promuovere una crescita sana, lo sviluppo e un'elevata qualità della vita.

Il Fanconi Anemia Research Fund riconosce i seguenti contributi degli autori alla 5a edizione:

Sarah Jane Schwarzenberg, MD

Riferimenti:

1. Alter, B.P., *Inherited bone marrow failure syndromes. Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed*, D.G. Nathan, et al., Editors. 2003, Harcourt Health Sciences: Philadelphia, PA. p. 280-365.
2. Kunisaki, S.M. and J.E. Foker, *Surgical advances in the fetus and neonate: esophageal atresia. Clin Perinatol*, 2012. 39(2): p. 349-61.
3. Krishnan, U., et al., *ESPGHAN-NASPGHAN Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Esophageal Atresia-Tracheoesophageal Fistula. J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016. 63(5): p. 550-70.
4. Sistonen, S.J., M.P. Pakarinen, and R.J. Rintala, *Long-term results of esophageal atresia: Helsinki experience and review of literature. Pediatr Surg Int*, 2011. 27(11): p. 1141-9.
5. Escobar, M.A., et al., *Duodenal atresia and stenosis: long-term follow-up over 30 years. J Pediatr Surg*, 2004. 39(6): p. 867-71; discussion 867-71.
6. Garza, J.M. and A. Kaul, *Anorectal malformations. Pediatric neurogastroenterology: gastrointestinal motility and functional disorders in children. 1st eds*, C. Faure, C. Di Lorenzo, and N. Thapar, Editors. 2013, Springer Science: New York, NY.
7. Itskoviz, D., et al., *Endoscopic findings and esophageal cancer incidence among Fanconi Anemia patients participating in an endoscopic surveillance program. Dig Liver Dis*, 2019. 51(2): p. 242-46.
8. Katz, P.O., L.B. Gerson, and M.F. Vela, *Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol*, 2013. 108(3): p. 308-28; quiz 329.
9. Rosen, R., et al., *Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018. 66(3): p. 516-54.
10. Gariepy, C.E. and H. Mousa, *Clinical management of motility disorders in children. Semin Pediatr Surg*, 2009. 18(4): p. 224-38.
11. Gomez, R., et al., *Effect of amoxicillin/clavulanate on gastrointestinal motility in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012. 54(6): p. 780-4.
12. Wajnrajch, M.P., et al., *Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. Pediatrics*, 2001. 107(4): p. 744-54.
13. Mattox, T.W., *Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer. Nutr Clin Pract*, 2005. 20(4): p. 400-10.
14. Nasr, S.Z. and D. Drury, *Appetite stimulants use in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol*, 2008. 43(3): p. 209-19.
15. Wazny, L.D., et al., *The efficacy and safety of megestrol acetate in protein-energy wasting due to chronic kidney disease: A systematic review. J Ren Nutr*, 2016. 26(3): p. 168-76.
16. Cuvelier, G.D., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of megestrol acetate as an appetite stimulant in children with weight loss due to cancer and/or cancer therapy. Pediatr Blood Cancer*, 2014. 61(4): p. 672-9.
17. Chidakel, A.R., et al., *High prevalence of adrenal suppression during acute illness in hospitalized patients receiving megestrol acetate. J Endocrinol Invest*, 2006. 29(2): p. 136-40.
18. Kardinal, C.G., et al., *A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. Cancer*, 1990. 65(12): p. 2657-62.

19. Rodriguez, L., J. Diaz, and S. Nurko, *Safety and efficacy of cyproheptadine for treating dyspeptic symptoms in children*. J Pediatr, 2013. 163(1): p. 261-7.
20. Fraguas-Sanchez, A.I. and A.I. Torres-Suarez, *Medical use of cannabinoids*. Drugs, 2018. 78(16): p. 1665-1703.
21. Giri, N., et al., *Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(7): p. 2624-31.
22. Anderson, K.L., *A review of the prevention and medical management of childhood obesity*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2018. 27(1): p. 63-76.
23. Huang, J.S., et al., *Childhood obesity for pediatric gastroenterologists*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. 56(1): p. 99-109.
24. Soe, K.L., M. Soe, and C. Gluud, *Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids*. Liver, 1992. 12(2): p. 73-9.
25. Masserot-Lureau, C., et al., *Incidence of liver abnormalities in Fanconi anemia patients*. Am J Hematol, 2012. 87(5): p. 547-9.
26. Torbenson, M., *Hepatic Adenomas: Classification, Controversies, and Consensus*. Surg Pathol Clin, 2018. 11(2): p. 351-66.
27. Touraine, R.L., et al., *Hepatic tumours during androgen therapy in Fanconi anaemia*. Eur J Pediatr, 1993. 152(8): p. 691-3.
28. Velazquez, I. and B.P. Alter, *Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions*. Am J Hematol, 2004. 77(3): p. 257-67.
29. Westaby, D., B. Portmann, and R. Williams, *Androgen related primary hepatic tumors in non-Fanconi patients*. Cancer, 1983. 51(10): p. 1947-52.
30. Kumar, A.R., et al., *Fatal hemorrhage from androgen-related hepatic adenoma after hematopoietic cell transplantation*. J Pediatr Hematol Oncol, 2004. 26(1): p. 16-8.
31. Kida, A. and G.B. McDonald, *Gastrointestinal, hepatobiliary, pancreatic, and iron-related diseases in long-term survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Semin Hematol, 2012. 49(1): p. 43-58.
32. Guardiola, P., et al., *Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome*. Blood, 2004. 103(1): p. 73-7.
33. McDonald, G.B., *Review article: management of hepatic disease following haematopoietic cell transplant*. Aliment Pharmacol Ther, 2006. 24(3): p. 441-52.
34. Bjelakovic, G., et al., *Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(3): p. CD007176.
35. Mayne, S.T., L.M. Ferrucci, and B. Cartmel, *Lessons learned from randomized clinical trials of micronutrient supplementation for cancer prevention*. Annu Rev Nutr, 2012. 32: p. 369-90.
36. Pagano, G. and L.G. Korkina, *Prospects for nutritional interventions in the clinical management of Fanconi anemia*. Cancer Causes Control, 2000. 11(10): p. 881-9.
37. Mehta, P.A., et al. *Quercetin chemoprevention for squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia*. Fanconi Anemia Research Fund Annual Symposium Abstract. 2019. Chicago, IL.

Capitolo 10 - Disturbi endocrini in pazienti con anemia di Fanconi

Introduzione

L'anemia di Fanconi (AF) e i trattamenti utilizzati per la malattia possono influire negativamente sul sistema endocrino. Gli studi hanno dimostrato che circa 8 pazienti con AF su 10 hanno almeno un'anomalia endocrina [1-10], sebbene l'origine di queste anomalie non sia chiara. I pazienti con AF sperimentano vari e frequenti disturbi endocrini, tra cui bassa statura, problemi di peso, anomalie nel metabolismo di glucosio ed insulina, carenze ormonali e bassa densità minerale ossea. Le anomalie endocrine influenzano la crescita, lo sviluppo e altri aspetti associati alla malattia e al suo trattamento. È imperativo che il team di assistenza clinica includa un endocrinologo o un endocrinologo pediatrico, un dietologo e, per le donne, un ginecologo o un endocrinologo riproduttivo. Il team endocrino dovrebbe lavorare in stretta collaborazione con altri specialisti dell'AF per fornire un'assistenza completa.

Valutazione della crescita

La crescita dovrebbe essere seguita attentamente nei bambini con anemia di Fanconi (FA) e le cause nutrizionali e/o mediche di una scarsa crescita dovrebbero essere identificate il prima possibile. L'altezza deve essere misurata con uno stadiometro e monitorata utilizzando un grafico di crescita. I bambini con AF con andamento basso nel grafico di crescita rispetto alla media nella popolazione generale, o la cui altezza scende gradualmente a una percentuale inferiore, indicando un calo della velocità di crescita annuale, dovrebbero essere valutati da un endocrinologo pediatrico. La valutazione endocrina dovrebbe includere una valutazione completa degli ormoni della crescita e della tiroide, nonché dello stato puberale (Tabella 1).

Bassa statura

La bassa statura è una caratteristica comune dei pazienti con AF. Più della metà (60%) dei pazienti con AF è più bassa della popolazione generale sana, tranne il 2,5%. In termini scientifici, questo significa che la persona media con AF è di due unità di deviazione standard (SD) più bassa della persona media nella popolazione generale [7]. L'altezza media delle pazienti femmine adulte con AF è di circa 150 cm (4 piedi, 11 pollici), mentre il paziente maschio adulto medio con AF è di 161 cm (5 piedi, 3,5 pollici). Nei bambini considerati "bassi", l'altezza varia da 7,8 DS a 2 DS inferiore alla media dei loro coetanei sani (mediana, circa -3,4 SD) [4, 7, 10]. Tuttavia, ci sono individui con AF che hanno un'altezza nel *range* normale e circa 1 paziente su 10 è più alto della media nella popolazione generale [7]. L'altezza è un tratto ereditato; tuttavia, utilizzare l'altezza dei genitori per

prevedere l'altezza degli adulti e dei bambini con AF potrebbe non essere utile perché la loro statura è influenzata da altri fattori [7].

Anomalie endocrine e bassa statura

I pazienti con AF che hanno deficit ormonali tendono ad essere più bassi rispetto ai pazienti livelli ormonali normali [7, 10]. I pazienti adulti con AF possono essere ancora più bassi se non sono stati trattati per la carenza di ormone della crescita (GH) o per l'ipotiroidismo da bambini. Uno studio ha descritto un paziente con AF che aveva un difetto genetico nella via di segnalazione del recettore del GH, che causava bassi livelli del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1), suggerendo l'esistenza di un deficit primario di IGF-1 [1]. Tuttavia, è importante notare che i difetti endocrini non sono l'unica ragione possibile per la bassa statura. Anche i pazienti affetti da AF con livelli ormonali nella norma tendono ad essere più bassi della media, con solo circa la metà che rientra nell'intervallo di altezza considerato normale. Alcuni pazienti con AF sono molto bassi nonostante abbiano livelli ormonali normali. Di conseguenza, la terapia ormonale sostitutiva non sempre porta a una crescita normale.

Varianti di anemia di Fanconi e bassa statura

Alcune mutazioni genetiche sono forti predittori di bassa statura nei pazienti con AF, indipendentemente dai livelli ormonali. Ad esempio, un sottogruppo di pazienti con la variante IVS4 da A a T del gene FANCC ha un'altezza media di 4,3 DS inferiore alla media per la popolazione generale; questi pazienti sono significativamente più bassi dei pazienti con AF che hanno altre varianti [10]. Al contrario, i pazienti con varianti nel gene FANCA sono di altezza simile ai pazienti con altre varianti AF [7].

Dimensioni alla nascita e bassa statura

Il peso medio alla nascita nei neonati con AF si pone al limite inferiore del *range* di normalità, in genere circa 1,8 DS inferiore alla media della popolazione generale. Circa la metà di tutti i bambini con AF sono considerati piccoli per l'età gestazionale (SGA) alla nascita, con lunghezza o peso di circa 2 DS inferiore alla media [7]. Nella popolazione generale, circa il 90% dei bambini considerati SGA alla nascita raggiunge il *range* normale per l'altezza. Al contrario, solo il 25% circa dei bambini affetti da AF che sono considerati SGA alla nascita raggiunge il *range* normale [7].

Cattiva alimentazione e bassa statura

Essere sottopeso è collegato alla bassa statura nei pazienti con AF [7]. Una nutrizione non ottimale può predisporre i bambini a una crescita stentata o a una crescita insufficiente; pertanto, i cambiamenti nella dieta possono essere indicati per mantenere una crescita ottimale (vedi Capitolo 9).

Trapianto di cellule ematopoietiche e bassa statura

Non è chiaro se il trapianto di cellule ematopoietiche (HCT) influenzi direttamente la crescita. Tuttavia, i farmaci usati per trattare i pazienti con AF, come androgeni e corticosteroidi, possono influenzare la crescita e la maturazione ossea e alterare l'altezza degli adulti. Alcuni farmaci o radiazioni utilizzati durante l'HCT possono influenzare la funzione tiroidea o gonadica, che a sua volta può influire negativamente sulla crescita e sull'altezza dell'adulto. Inoltre, le radiazioni utilizzate per la preparazione all'HCT possono influenzare direttamente la crescita del midollo spinale.

Test mirati per bassa statura

La determinazione dell'età ossea del paziente (BA) fa parte di una valutazione endocrina standard per la bassa statura e prevede una radiografia della mano e del polso sinistro. Potrebbe essere necessario rivalutare l'età ossea ogni 1-2 anni nei bambini con AF di bassa statura. I risultati delle valutazioni della BA vengono talvolta utilizzati negli algoritmi di previsione dell'altezza, in cui se BA appare più giovane dell'età effettiva del paziente, l'algoritmo di previsione dell'altezza può suggerire che l'altezza normale degli adulti verrà raggiunta nel tempo. Questa previsione presuppone che il bambino continuerà a sperimentare una crescita sana, un'alimentazione ottimale, una secrezione ormonale normale e tempi normali della pubertà. Tuttavia, queste ipotesi non sono necessariamente corrette nei pazienti con AF. La terapia androgenica può accelerare la BA, mentre l'ipotiroidismo, la carenza di GH, l'ipogonadismo e la terapia con corticosteroidi possono ritardare la BA. Pertanto, le stime dell'altezza degli adulti basate su BA possono portare a previsioni di altezza troppo ottimistiche nei pazienti con AF. Le previsioni sull'altezza degli adulti dovrebbero essere rivalutate dopo una diminuzione della velocità di crescita o dopo l'inizio della terapia androgenica e dopo HCT [11]. Oltre a monitorare la BA del paziente, la secrezione di GH può essere valutata indirettamente misurando i livelli di IGF-1 e IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). I livelli di queste proteine possono essere utilizzati per lo screening di pazienti con bassa statura o problemi di crescita. Può essere eseguita una valutazione approfondita del deficit di GH mediante test di stimolazione e risonanza magnetica (MRI) della ghiandola pituitaria, insieme alla consultazione con un endocrinologo pediatrico.

Anomalie di peso nei pazienti con Anemia di Fanconi

Circa la metà dei bambini con anemia di Fanconi (AF) nasce piccola per l'età gestazionale (SGA) [7]. In uno studio, i bambini con AF che erano considerati SGA non solo erano più bassi ma anche più magri rispetto ai bambini con parametri considerati nella norma alla nascita. In particolare, l'indice di massa corporea medio (BMI) era -1,3 DS nei neonati considerati SGA, rispetto a -0,5 DS nei bambini considerati rientrare nel *range* medio [7]. Il BMI dei bambini e degli adulti con AF sono generalmente simili a quelli della popolazione non-AF, con un BMI medio di -0,2 DS nei bambini e -0,95 DS negli adulti. Uno studio ha suggerito un BMI medio inferiore di -1,3 +/- 0,2 DS nei bambini e in alcuni adulti con AF [10]. Altri studi hanno riportato che circa il 25-33% di tutti i pazienti con AF è magro o sottopeso, mentre alcuni sono in sovrappeso [4, 7]. La frequenza del sovrappeso nei bambini con AF è simile a quella della popolazione generale, con un *range* dell'11-27% a seconda del gruppo di pazienti studiato [4, 7]. In alcuni casi, essere sottopeso può derivare da problemi nutrizionali e gastroenterologici comuni nei pazienti con AF. Alcuni bambini possono avere meno appetito del previsto; altri hanno difficoltà di assorbimento dei nutrienti (vedere il Capitolo 9). Inoltre, le malattie che colpiscono i pazienti affetti da AF possono aumentare il fabbisogno calorico. Anche l'intolleranza al glucosio e la carenza di insulina possono contribuire a uno scarso aumento di peso. Un aumento di peso eccessivo, d'altra parte, può riflettere fattori di stile di vita e una predisposizione genetica all'obesità.

Valutazione del peso corporeo

Il peso corporeo dei pazienti affetti da AF dovrebbe essere valutato almeno una volta all'anno e più frequentemente se vi è preoccupazione per la mancata crescita o l'eccessivo aumento di peso rispetto alla norma. In caso di dubbi relativi al peso corporeo, un dietista dovrebbe valutare l'apporto nutrizionale del paziente. Inoltre, il fornitore di cure primarie deve valutare accuratamente il paziente per le condizioni mediche sottostanti, i farmaci concomitanti, le condizioni correlate agli ormoni specifiche e le comorbidità correlate.

Intervento dietetico per anomalie di peso

Si dovrebbe incoraggiare una sana assunzione di cibo, compresa una quantità sufficiente di calcio e vitamina D da alimenti o integratori. Potrebbe essere necessario il contributo di un dietologo. Devono essere affrontate le cause alla base del sottopeso o del sovrappeso, compreso il trattamento dei disturbi endocrini o gastrointestinali (vedere il Capitolo 9). Le comorbidità correlate dovute all'obesità dovrebbero essere prevenute e trattate, come discusso più avanti in questo capitolo nelle sezioni sulle anomalie nel metabolismo del glucosio, sulle anomalie lipidiche e sulla sindrome metabolica.

Metabolismo anormale del glucosio o dell'insulina

Il diabete mellito si verifica più comunemente nei pazienti con AF rispetto alla popolazione generale [12]; inoltre, i pazienti con AF hanno livelli relativamente alti di zuccheri nel sangue pur senza soddisfare i criteri per il diabete, condizione nota anche come ridotta tolleranza al glucosio. Gli studi hanno dimostrato che il diabete è stato rilevato nel 5-10% dei pazienti con AF, mentre un ulteriore 24-68% di questi pazienti aveva una ridotta tolleranza al glucosio [2, 4, 6, 7, 10]. Ben il 34-72% dei pazienti con AF aveva livelli elevati di insulina 1-2 ore dopo aver mangiato. È interessante notare che in altri studi i livelli di insulina in pazienti con AF erano bassi 10-45 minuti dopo il test orale di tolleranza al glucosio, suggerendo una lenta secrezione iniziale di insulina, ma aumentavano 60-120 minuti dopo il test [2, 6]. Sebbene i livelli elevati suggeriscano che la resistenza all'insulina possa contribuire al diabete nei pazienti con AF e che i marcatori di insulino-resistenza siano stati osservati in alcune coorti di pazienti [4, 10], questi risultati supportano anche la possibilità che le cellule beta produttrici di insulina non funzionino correttamente nei pazienti con AF, compromettendo così la secrezione di insulina della prima fase [2, 6]; pertanto, il diabete né di tipo 1 né di tipo 2 osservato nell'AF non è una condizione tipica della malattia. La causa della ridotta secrezione di insulina di prima fase nei pazienti con AF è sconosciuta, ma potrebbe derivare da possibili danni dovuti alle specie reattive dell'ossigeno (ROS) a carico delle cellule beta che secernono insulina o, in alternativa, dal sovraccarico di ferro in pazienti fortemente trasfusi. La resistenza all'insulina sembra anche essere correlata ai livelli di ferritina e allo stress ossidativo da sovraccarico di ferro nei pazienti con AF [13]. È noto che diversi farmaci utilizzati nel trattamento della AF, in particolare androgeni e corticosteroidi, alterano il metabolismo del glucosio. Il trattamento con androgeni può aumentare significativamente sia i livelli di zucchero nel sangue che di insulina [10]. La terapia steroidea cronica predispone anche i pazienti all'insulino-resistenza e all'iperglicemia [14-16]. Le linee guida riguardanti l'uso di glucocorticoidi nei pazienti affetti da AF dovrebbero essere le stesse di qualsiasi altra indicazione: usare la dose di farmaco più bassa possibile.

Screening per il metabolismo anormale del glucosio e dell'insulina

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a screening per anomalie correlate all'omeostasi del glucosio e dell'insulina al momento della diagnosi di AF e, se possibile, ogni anno (Tabella 1). I pazienti possono essere sottoposti a screening per la tolleranza al glucosio misurando la glicemia e le concentrazioni di insulina dopo un digiuno di 8 ore e misurando la glicemia post-prandiale e le concentrazioni di insulina due ore dopo un pasto. Il pericolo nel misurare solo i valori di glucosio sierico, o di fare affidamento esclusivamente sui valori a digiuno, è che i pazienti con ridotta tolleranza al glucosio, i cui livelli di zucchero nel sangue e di insulina sono normali dopo il digiuno

ma elevati due ore dopo un pasto, potrebbero non essere individuati. I livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c) e fruttosamina possono essere ingannevolmente normali, presumibilmente a causa di glicosilazione alterata o livelli elevati di emoglobina fetale in pazienti con insufficienza midollare [7]. Pertanto, i livelli di HbA1c possono fornire informazioni più utili dopo HCT rispetto a prima. Nei pazienti affetti da AF che hanno sospette anomalie endocrine e possiedono fattori di rischio quali sovrappeso / obesità o iperlipidemia, è necessaria una valutazione più dettagliata da parte di un endocrinologo. Questa valutazione dovrebbe includere un test di tolleranza al glucosio orale di due ore (OGTT, 1,75 g di glucosio / kg di peso corporeo, dose massima di 75 g di glucosio). Alcuni centri clinici eseguono il dosaggio dei livelli di zucchero nel sangue e di insulina ogni 30 minuti durante un OGTT di due ore da siero. I pazienti con OGTT anormali devono essere seguiti almeno una volta all'anno con test ripetuti. La prevalenza del diabete mellito nei pazienti con AF aumenta con l'età e con la progressione della malattia. La maggior parte dei pazienti con AF può essere a rischio.

Tabella 1. Raccomandazioni per lo screening endocrino per i pazienti con anemia di Fanconi.

	Screening annuali per tutti i pazienti	Test dettagliati per pazienti selezionati
Crescita	• Tracciare l'altezza e il peso del paziente su un grafico di crescita	Se il paziente mostra segni di ritardo della crescita: • Livelli di test di IGF-1, IGFBP-3. • Ottenere una radiografia BA. • Livelli di test di FT4 / TSH Se il paziente ha sospetto di GHD: • Eseguire test di stimolazione del GH • Eseguire una risonanza magnetica ipofisaria se vi è evidenza di deficit di ormone ipofisario
Attività tiroidea	• Tracciare l'altezza e il peso del paziente su un grafico di crescita • Eseguire i test TSH e FT4 la mattina presto	Se il paziente ha il sospetto di ipotiroidismo centrale: • Determinare il rapporto tra TSH mattutino e TSH pomeridiano [17]. • Valutare la presenza di altri deficit di ormoni ipofisari
Livelli di cortisolo		Eseguire un test di stimolazione con ACTH a basso dosaggio se si riscontra: • Qualsiasi altro deficit di ormone ipofisario • Un'anomalia ipofisaria alla risonanza magnetica
Glucosio, insulina e metabolismo	• Considerare la glicemia a digiuno e il test dell'insulina; Glicemia postprandiale 2 ore e test dell'insulina • Misurare HbA1c (dopo HCT) • Considerare il profilo lipidico a digiuno nei pazienti di età superiore a 10 anni	Se il paziente è in sovrappeso / obeso / ha iperlipidemia: • Eseguire un test OGTT di 2 ore Se il paziente aveva precedentemente un OGTT anormale ma non ha il diabete: • Ripeti OGTT ogni anno

Pubertà e funzione gonadica	• Eseguire la stadiazione puberale dei peli pubici e del seno (ragazze) o dei testicoli (ragazzi) durante l'esame obiettivo • Valutare la storia mestruale e l'evidenza clinica di ipogonadismo nei pazienti post-puberali	Se il paziente ha pubertà precoce / ritardata o sospetto di ipogonadismo: • Ottenere una radiografia BA. • Livelli di test LH, FSH, estradiolo, o testosterone L'AMH sierico può essere utile come marker precoce di insufficienza ovarica nelle pazienti di sesso femminile [18, 19]
Densità minerale ossea	• Valutare l'assunzione di calcio e vitamina D nella dieta del paziente • Misura 25OH-vitamin D level	Considerare la scansione DXA per valutare la BMD: • Ogni 5 anni a partire dall'età di 14 anni • Prima di HCT e 1 anno dopo HCT • Ripetere ogni anno se il paziente ha una BMD bassa • Ripetere ogni 2 anni se la paziente presenta ipogonadismo o insufficienza ovarica prematura o post-HCT.

Abbreviazioni: ormone adrenocorticotropo, ACTH; ormone anti-mülleriano, AMH; densità minerale ossea, BMD; assorbimetria a raggi X doppia, DXA; tiroxina libera, FT4; ormone follicolo-stimolante, FSH; emoglobina glicosilata, HbA1c; ormone della crescita, GH; trapianto di cellule ematopoietiche, HCT; fattore di crescita insulino-simile, IGF-I; Proteina legante IGF 3, IGFBP-3; ormone luteinizzante, LH; risonanza magnetica per immagini, risonanza magnetica; test di tolleranza al glucosio orale, OGTT; unità di deviazione standard (punteggio Z) dalla media, SD; Tirotropina, TSH; 25- livello di idrossi-vitamina D, 25OH-vitamina D.

Dislipidemia e obesità

In uno studio su 29 pazienti con AF, oltre la metà (55%) aveva livelli alterati di colesterolo e trigliceridi, una condizione nota come dislipidemia. Di questi pazienti, il 21% aveva livelli elevati di lipoproteine a bassa densità (LDL), il 31% aveva bassi livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL) e il 10% aveva trigliceridi elevati [4]. Un altro studio ha rilevato che il 17% dei pazienti pediatrici e adulti con AF aveva il colesterolo alto [7]. Un profilo lipidico anormale è stato osservato nel 40% dei pazienti con iperglicemia o insulino-resistenza. Dei pazienti con AF e diabete, il 75% era in sovrappeso o obeso. Gli adulti con AF e diabete tendevano ad essere sovrappeso o obesi, rispetto a quelli senza queste anomalie metaboliche. A circa 1 adulto su 5 (21%) è stata diagnosticata la sindrome metabolica, una condizione in cui i pazienti sono in sovrappeso / obesi, hanno dislipidemia e sviluppano resistenza all'insulina. La metà dei 24 bambini testati presentava almeno un'anomalia metabolica, inclusi 4 bambini con resistenza all'insulina, 1 con diabete e 7 con dislipidemia [4]. I pazienti con AF sono a rischio di sindrome metabolica, per la quale sono raccomandati una dieta sana, un regime di esercizio fisico regolare e un attento screening per la pressione sanguigna e le anomalie lipidiche.

Densità minerale ossea

Nell'AF la densità minerale ossea (BMD) può avere livelli diversi, come riportato in diversi studi. In 34 bambini e 3 adulti con AF (compreso un numero approssimativamente uguale di pazienti con precedente HCT e senza HCT), la BMD della colonna lombare, in relazione ad altezza ed età, erano nel *range* normale [8]. Tuttavia, 3 dei 9 bambini e adolescenti < 20 anni con AF (33%) che sono stati seguiti presso il *National Institutes of Health* (NIH) avevano BMD bassa (due dei quali erano stati sottoposti a HCT) [20]. Questi soggetti avevano età compresa tra 13 e 18 anni e avevano BMD normale a livello della colonna lombare, ma valori bassi a livello del collo del femore; un bambino aveva fratture vertebrali da compressione. Si raccomanda di valutare la BMD dei bambini con AF in base all'altezza e di calcolare lo Z-score e a tale scopo può essere usato un calcolatore [21]. La BMD può diminuire dopo HCT in molti pazienti, compresi quelli con AF, ma le ragioni alla base di ciò rimangono poco chiare [22, 23]. In uno studio su 49 bambini, di cui 12 con AF, la BMD è diminuita durante il primo anno dopo l'HCT, con la perdita ossea più significativa entro sei mesi [24]. Gli effetti dell'HCT sulla BMD nei bambini con AF erano simili a quelli nei bambini senza AF. Lo Z-score medio della BMD in area lombare è diminuito di 0,5 unità SD durante i primi sei mesi dopo HCT e il numero di pazienti con un punteggio inferiore a -1 è aumentato dal 34% al 52% un anno dopo HCT [1]. La riduzione della BMD lombare a sei mesi era correlata alla dose cumulativa di glucocorticoidi [23]. Mentre la BMD è rimasta entro i limiti normali, lo Z-score della BMD lombare medio aggiustato per l'altezza era inferiore nei pazienti che erano stati sottoposti a precedente HCT (-0,9) rispetto a quelli che non avevano avuto precedente HCT (-0,3) [8]. Sono necessari studi prospettici a lungo termine per esaminare i meccanismi alla base della diminuzione della BMD a seguito di HCT nei bambini con AF. Negli adulti, l'HCT è associato a una ridotta formazione ossea e a un maggiore riassorbimento osseo, nei bambini potrebbero essere coinvolti meccanismi simili [25]. Anche i farmaci usati durante l'HCT, come i glucocorticoidi, possono contribuire a una bassa BMD. Studi prospettici a lungo termine dovrebbero esaminare se la BMD diminuisce ulteriormente o si riprende nel tempo dopo l'HCT. Anche l'ipogonadismo e il deficit dell'ormone della crescita (GHD) possono predisporre i pazienti con AF a una bassa BMD.

Screening per la salute delle ossa

L'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) dovrebbe essere utilizzata per valutare la BMD nei pazienti con AF prima dell'HCT e ogni due anni dopo HCT [26]. La prima valutazione DXA può essere eseguita a circa 14 anni se il paziente non è stato sottoposto a HCT e le scansioni di follow-up dovrebbero essere programmate in base ai fattori di rischio del paziente. I pazienti con AF che hanno

ipogonadismo e deficit dell'ormone della crescita devono essere valutati per una bassa BMD e trattati secondo necessità. I livelli sierici di calcio, magnesio e 25-OH vitamina D dovrebbero essere misurati nei riceventi HCT e nei pazienti con bassa BMD [27]. I pazienti esposti a dosi prolungate o elevate di corticosteroidi o che hanno una storia di fratture, immobilità, ipogonadismo o carenze ormonali devono essere indirizzati a un endocrinologo.

Terapie per la salute delle ossa

Tra le altre raccomandazioni dietetiche, è importante mantenere un adeguato apporto dietetico di calcio e vitamina D per fornire l'opportunità di una normale crescita ossea e mineralizzazione. Il supplemento deve soddisfare i requisiti dietetici standard raccomandati. Un intervento più aggressivo con la sostituzione di calcio e vitamina D può essere indicato se la BMD del paziente è bassa dopo la regolazione per l'altezza. I dosaggi di vitamina D dovrebbero essere mirati a raggiungere concentrazioni sufficienti (> 30 ng/mL) [28]. Il trattamento della carenza ormonale, in particolare il trattamento del ritardo puberale, dell'ipogonadismo e della GHD, è utile per la mineralizzazione ossea. I bifosfonati sono efficaci nel prevenire la perdita ossea dopo HCT negli adulti e possono essere efficaci anche nel migliorare la BMD nei bambini riceventi HCT, ma sono necessari ulteriori studi prima che il loro uso possa essere effettivamente raccomandato il trattamento della BMD bassa [29]. Endocrinologi o nefrologi esperti possono prendere in considerazione il trattamento con bifosfonati nei bambini con AF che, dopo aver affrontato le carenze di vitamina D, subiscono due o più fratture a basso impatto e hanno Z-score della BMD inferiori a -2 DS. I bifosfonati orali devono essere usati con cautela in quanto possono peggiorare il reflusso esofageo e causare altri potenziali problemi di salute. Il rapporto rischio/beneficio di questo trattamento deve essere valutato da uno specialista prima del trattamento.

Ipotiroidismo

Molti bambini con AF (dal 30 al 60%, a seconda dei valori di *cut-off* della tireotropina o dell'ormone stimolante la tiroide (TSH)) hanno livelli leggermente anormali di ormoni tiroidei sierici, ed anche livelli tendenti al limite inferiore di tiroxina (T4) o T4 libero (FT4), o livelli tendenti al limite superiore di TSH [3, 4, 7, 10]. Questa combinazione di parametri è coerente con un lieve ipotiroidismo. Un lieve ipotiroidismo può verificarsi perché la ghiandola tiroidea è anormale e non può produrre abbastanza ormone T4 (noto come ipotiroidismo primario) o perché la ghiandola tiroidea è normale, ma la ghiandola pituitaria non produce abbastanza TSH per stimolare la tiroide (noto come ipotiroidismo centrale). L'ipotiroidismo centrale è stato osservato nel 20-25% dei pazienti con AF, nei quali sono stati valutati i livelli di TSH o un aumento di TSH durante la notte a causa di

FT4 tendente a valori bassi [4, 7, 17]. Il meccanismo che causa l'ipotiroidismo nei pazienti affetti da AF rimane poco chiaro, ma non vi è alcuna indicazione che l'ipotiroidismo primario derivi da un processo autoimmune. Pertanto, la tiroide sembra non funzionare per altri motivi ancora da determinare nei pazienti con AF. Ipoteticamente, alcune cellule tiroidee potrebbero morire a causa di danni al DNA non riparati derivanti da lesioni ossidative. Uno studio ha descritto una riduzione del legame dell'ormone tiroideo nelle persone con AF [10]. Sebbene la riduzione del legame dell'ormone tiroideo spesso non sia clinicamente significativo, può far apparire bassi i livelli di T4 totale e suggerire falsamente ipotiroidismo senza causare un aumento del TSH. La T4 legata alla globulina legante gli ormoni tiroidei (TBG) (ma non ad altre forme legate) era più bassa nei pazienti con AF in terapia con androgeni [10], suggerendo la necessità di usare FT4 e TSH.

Valutazione della tiroide

La funzione tiroidea deve essere valutata prelevando un campione di sangue la mattina presto (es. 8:00) e misurando i livelli di FT4 e TSH. Tutti i pazienti affetti da AF dovrebbero essere sottoposti a screening per l'ipotiroidismo una volta all'anno o più spesso se clinicamente indicato. Un esempio potrebbe essere se il paziente mostra segni di ritardo della crescita (Tabella 1). L'ipotiroidismo centrale è suggerito da bassi livelli di FT4 e da un rapporto TSH inferiore a 1,3 alle 8:00 rispetto al TSH pomeridiano [17]. I pazienti a cui viene diagnosticato un ipotiroidismo centrale devono essere sottoposti a valutazione per altre carenze di ormoni ipofisari; in particolare, il medico dovrebbe escludere un'insufficienza surrenalica centrale e considerare una risonanza magnetica ipofisaria.

Trattamento dell'ipotiroidismo

L'ipotiroidismo deve essere trattato prontamente, in particolare nei bambini di età inferiore a 3 anni. Il trattamento sostitutivo dell'ormone tiroideo dovrebbe essere iniziato proprio come nei pazienti non affetti da AF sulla base di bassi livelli di ormone tiroideo; in particolare, un livello di FT4 al di sotto dell'intervallo di riferimento e/o un livello di TSH al di sopra dell'intervallo di riferimento. La terapia con ormone tiroideo dovrebbe mirare a ridurre i livelli di TSH nell'intervallo 0,5-2 mU/L nei pazienti con ipotiroidismo primario. Nell'ipotiroidismo centrale, la terapia dovrebbe mirare ad aumentare i livelli di FT4 appena sopra la metà del *range* normale. È in corso una controversia sull'uso di livelli di TSH superiori a 3 mU/L come soglia per il trattamento dell'ipotiroidismo lieve [17]. Alcuni endocrinologi considerano un livello di TSH di 3 mU/L, o anche 4,5-5 mU/L, come limite superiore. Tuttavia, il trattamento, soprattutto negli adulti, spesso non è considerato necessario a meno che i livelli di TSH non siano persistentemente uguali o superiori a 10 mU/L, o a meno che i livelli di FT4 non siano bassi [30-32]. Tra gli endocrinologi pediatrici, alcuni utilizzano l'approccio di cui sopra,

mentre altri preferiscono trattare livelli di TSH leggermente elevati nella speranza di migliorare la crescita dei loro pazienti [17]. In uno studio, otto bambini con AF sono stati trattati per sette mesi con ormone tiroideo e per sette mesi con placebo. I bambini sono cresciuti significativamente meglio con l'ormone tiroideo che con il placebo, ed i genitori hanno riferito che i loro figli avevano livelli di energia migliori [3]. Questo studio suggerisce che i bambini con AF che hanno bassa statura e che sono risultati borderline nei test di funzionalità tiroidea possono trarre beneficio dall'uso della terapia con ormoni tiroidei; tuttavia, va sottolineato che, per il momento, è stato studiato solo un numero limitato di pazienti.

Carenza di ormone della crescita

Il deficit di ormone della crescita (GHD) è stato descritto in casi clinici di alcuni pazienti con anemia di Fanconi (AF) [33-37]. In uno studio, più della metà (54%) dei pazienti di età inferiore ai 20 anni non è riuscita a produrre l'ormone della crescita (GH) in risposta alla clonidina, un farmaco noto per stimolare il GH. Allo stesso modo, la maggior parte dei pazienti (72%) non è riuscita ad aumentare i livelli di GH in risposta a un altro stimolatore di GH, l'arginina. Utilizzando un criterio più rigoroso per la diagnosi di GHD (in particolare, livelli di picco di GH <5 mcg/L), ma senza arruolare i pazienti in anticipo, il 12% dei 32 bambini testati aveva GHD e quasi la metà di loro aveva la ghiandola pituitaria di dimensioni ridotte alla risonanza magnetica [7]. In studi di altri centri, quasi la metà dei pazienti valutati per GHD presentava bassi livelli di GH [10]. Un paziente su cinque con sospetto GHD aveva un difetto della linea mediana cerebrale alla risonanza magnetica [4]. Il GHD era più comune nei pazienti che avevano subito HCT (25%) rispetto ai pazienti che non avevano HCT (8%) [7]. I processi che sono alla base della secrezione di GH possono essere anormali nei bambini con AF durante gli studi sulla secrezione spontanea di GH durante la notte [10], sebbene questi risultati siano talvolta difficili da interpretare a causa della significativa sovrapposizione con i valori osservati nei bambini senza GHD [7]. Presi insieme, questi risultati del test suggeriscono che mentre pochi bambini con AF hanno GHD, altri possono avere un ipotalamo ipoattivo, che porta a un deficit "parziale" di GH o, in alternativa, a un deficit neurosecretorio di GH. In questi individui, i valori di GH e del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1) potrebbero non essere gravemente influenzati come l'altezza..

Valutazione per la carenza di ormone della crescita

Lo screening per il GHD in un bambino con scarsa crescita può essere eseguito prelevando un campione di sangue e misurando i livelli di IGF-1 e IGFBP-3 (Tabella 2). Se i valori IGF-1 e IGFBP-3 sono inferiori a -2 SD per l'età del paziente, la valutazione dovrebbe includere test di stimolazione GH standard. IGF-1 è un indicatore debole di GHD negli individui magri o in coloro che hanno

ricevuto radiazioni corporee o craniche. Il *priming* degli steroidi sessuali dovrebbe essere considerato prima del test di stimolazione del GH nelle ragazze prepuberali di età pari o superiore a 10 anni e nei ragazzi prepuberali di età pari o superiore a 11 anni o che si trovano nella seconda fase della pubertà [38, 39]. La valutazione della secrezione di GH in un bambino a crescita lenta deve essere effettuata mediante l'uso di due test standard di stimolazione del GH, tra cui clonidina (150 mcg/m², dose massima 300 mcg), arginina (0,5 g/kg, dose massima 20 g), o glucagone (0,3 mg / kg, dose massima 1 mg) [39-41]. I livelli massimi di GH sono considerati normali se aumentano fino a 10 ng/mL o più [42]. I pazienti con diagnosi di GHD dovrebbero essere valutati per ipotiroidismo centrale, insufficienza surrenalica centrale e dovrebbero anche essere sottoposti a una risonanza magnetica della ghiandola pituitaria.

Trattamento della carenza di ormone della crescita

I pazienti con AF che hanno GHD possono essere trattati con GH umano ricombinante. Un bambino basso con AF è un candidato per il trattamento con GH se la GHD è stata provata in modo convincente dalla bassa statura del bambino, dal tasso di crescita più lento del normale e dal picco ridotto di GH in un test di stimolazione. I medici dovrebbero illustrare ai pazienti affetti da AF ed alle loro famiglie i rischi e i benefici della terapia. Ad oggi, non esiste un parere chiaro ed univoco sulla sicurezza della terapia con GH nei pazienti con AF. Sebbene avere AF non sia una controindicazione assoluta al trattamento con GH, c'è qualche controversia sull'uso del GH in pazienti senza GHD. Va riconosciuto che in alcuni casi, il trattamento con GH può essere iniziato in assenza di GHD se ritenuto opportuno dal team di assistenza del paziente, prima o dopo HCT. In assenza di dati di sicurezza, la terapia con GH nei pazienti con AF deve essere titolata per ottenere concentrazioni di IGF-1 nell'intervallo medio-normale per l'età del paziente (cioè tra 0 e 1 DS). La terapia deve essere interrotta immediatamente se l'esame ematologico di routine rivela una proliferazione di cellule staminali ematopoietiche clonali. La terapia con ormone della crescita deve essere temporaneamente interrotta immediatamente prima dell'HCT e per almeno sei mesi dopo l'HCT, così come durante la fase critica della malattia [43]. Uno studio ha riscontrato effetti positivi del trattamento con GH nel 75% dei bambini con AF trattati con HCT, con un aumento dell'altezza di almeno 0,5 SDS [44]. Negli studi su pazienti senza AF, la risposta al trattamento con GH dopo HCT è varia [45-48]. L'uso continuato di glucocorticoidi dopo HCT può limitare la crescita del paziente. In uno studio che includeva pazienti HCT, il trattamento con GH è stato associato a un miglioramento significativo dell'altezza degli adulti (in media, i pazienti trattati con GH sono cresciuti di circa 4-5 cm più alti dei bambini non trattati) [49] e non ha aumentato i rischi di leucemia, tumori maligni o diabete nei pazienti post-HCT trattati con GH rispetto a quelli che non sono stati trattati. Un effetto benefico del trattamento con GH sul

tasso di crescita dopo HCT è riportato da vari autori [50, 51]. I pazienti con AF sono a maggior rischio di cancro, in particolare leucemia acuta prima dell'HCT, nonché tumori maligni della testa e del collo e tumori ginecologici [52-54]. Al momento, non ci sono prove che questo rischio sia aumentato nei pazienti con AF trattati con GH. I registri dei pazienti hanno fornito dati utili su sicurezza ed efficacia dell'uso del GH nella popolazione generale e nei sopravvissuti al cancro, ma hanno incluso pochi pazienti con AF [55-61]. Un ampio studio su 13.539 sopravvissuti al cancro, inclusi 361 pazienti trattati con GH, non ha riscontrato un aumento del rischio di recidiva del cancro nei sopravvissuti trattati con GH [62]. Tuttavia, il rischio di una seconda neoplasia, principalmente tumori solidi, era leggermente aumentato nei sopravvissuti trattati con GH. Nonostante questi possibili rischi, va notato che una bassa statura grave può avere un impatto negativo sulla qualità della vita del paziente. I pazienti e le famiglie dovrebbero essere informati in merito alle altezze previste per gli adulti, agli effetti delle modalità di trattamento disponibili sul tasso di crescita e ai potenziali rischi e benefici del trattamento con GH, con l'avvertenza che non ci sono informazioni cliniche sulla sicurezza a lungo termine della terapia con GH in pazienti con AF.

Sufficienza di cortisolo

La maggior parte dei pazienti affetti da AF ha livelli normali di cortisolo circadiano e presenta risposte normali al trattamento con l'ormone adrenocorticotropo (ACTH). Il test di stimolazione con ACTH è risultato normale anche nei pazienti con sindrome da interruzione del peduncolo ipofisario (PSIS) e deficit multipli di ormoni ipofisari [4]. Tuttavia, la sufficienza del cortisolo dovrebbe essere valutata nei bambini piccoli con AF che hanno una crescita scarsa e che richiedono un intervento chirurgico maggiore a causa di una possibile disfunzione ipotalamica centrale, anche in assenza di un difetto rilevabile del sistema nervoso centrale sulla linea mediana [9, 33]. Infine, si raccomanda un test di stimolazione con ACTH per escludere un'insufficienza surrenalica centrale se il paziente ha altri deficit di ormoni ipofisari.

Carenze multiple di ormoni ipofisari

In studi precedenti, le scansioni di MRI del cervello e della ghiandola pituitaria hanno suggerito che la ghiandola pituitaria è più piccola e ha un gambo più sottile nei pazienti con AF rispetto ai bambini della stessa età senza AF [9, 63]. Gli studi hanno anche mostrato anomalie della linea mediana e del sistema nervoso centrale alla risonanza magnetica cerebrale [64]. Tre pazienti con AF presso il *National Institutes of Health* (NIH) avevano la sindrome da interruzione del peduncolo ipofisario (PSIS) con o senza displasia setto-ottica. Questa sindrome è stata precedentemente segnalata in altri otto pazienti con AF [34, 65-67] ed era associata a GHD permanente e grave insufficienza della

crescita. In particolare, l'altezza media SD di tutti i bambini con PSIS al momento della diagnosi era -4,6, con un intervallo da -3,7 a -5,7. Questi pazienti erano anche a rischio di deficit multipli di ormoni ipofisari: 5 pazienti su 10 con AF e PSIS avevano ipotiroidismo, 1 paziente su 10 aveva ipogonadismo ipogonadotropo e i restanti 4 pazienti erano troppo giovani per essere valutati. Inoltre, 5 dei 6 pazienti maschi avevano criptorchidismo, in cui uno o entrambi i testicoli non riescono a discendere, e 4 dei 6 pazienti maschi avevano micropallus (o micropene). Insieme, questi risultati suggeriscono che oltre al GHD, i pazienti maschi avevano ipogonadismo ipogonadotropo, una condizione in cui i testicoli producono quantità inferiori al normale di ormoni sessuali a causa di un problema della ghiandola pituitaria o dell'ipotalamo. Sulla base delle prove disponibili, una risonanza magnetica cerebrale con attenzione sull'area ipofisaria / ipotalamica dovrebbe essere richiesta in qualsiasi paziente con AF che abbia uno o più deficit di ormoni ipofisari, inclusi GHD, ipotiroidismo centrale o deficit di ACTH. Il test dell'IGF-1 sierico è stato proposto come test di screening, poiché tutti i pazienti con PSIS e GHD avevano bassi livelli di IGF-1 [67]. I test endocrini sono essenziali nei pazienti con PSIS perché le carenze di ormoni ipofisari possono evolvere nel tempo.

Anomalie del tratto genitale

Le anomalie dello sviluppo del tratto genitale sono più frequenti nei pazienti con AF rispetto alla popolazione generale. I pazienti maschi con AF possono nascere con testicoli ritenuti e ipospadia, una condizione in cui l'uretra si apre sul lato inferiore del pene. Molti ragazzi con AF hanno testicoli piccoli per età e stato puberale, che molto probabilmente riflettono la ridotta massa cellulare di Sertoli e la spermatogenesi. Le pazienti di sesso femminile con AF possono essere a maggior rischio di alcune malformazioni riproduttive, tra cui un utero più piccolo del normale, un o un utero che non si apre nella vagina [68].

Pubertà

I bambini e gli adolescenti con AF possono entrare nella pubertà prima dei loro coetanei sani. Se la pubertà inizia troppo presto o progredisce troppo rapidamente, può limitare il numero di anni in cui un bambino può crescere e, quindi, compromettere l'altezza dell'adulto. Un bambino con AF che sperimenta un inizio precoce della pubertà e ha una bassa statura può trarre beneficio dalla terapia con agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine. Uno studio suggerisce che questa terapia può ritardare la pubertà per aumentare l'altezza dell'adulto di una media di 4-5 cm dopo quattro anni di terapia [69]. Più comunemente, i bambini con AF entrano nella pubertà più tardi rispetto ai loro coetanei sani. Gli studi hanno dimostrato che il 12-14% delle ragazze con AF ha avuto ritardi nell'inizio del ciclo mestruale [4, 7]. Sebbene la pubertà ritardata sia abbastanza comune, la sua causa

sottostante non è ben compresa. Possono esserci risposte incomplete e / o prolungate della gonadotropina (principalmente ormone luteinizzante (LH)) alla stimolazione, suggerendo una regolazione anormale delle ghiandole ipotalamiche e ipofisarie (vedere il Capitolo 7). La malattia cronica è anche associata a una maturazione puberale ritardata. Anche l'esposizione a radiazioni e alcuni agenti chemioterapici utilizzati durante l'HCT possono influenzare la funzione gonadica.

Valutazione per i disturbi puberali

Nei pazienti con AF, l'inizio ed il ritmo di progressione della fase puberale devono essere monitorati durante gli esami fisici annuali. Gli esami fisici dovrebbero includere la stadiazione di Tanner dei peli pubici e la valutazione dello sviluppo del seno nelle ragazze e della dimensione dei testicoli nei ragazzi (Tabella 1). La valutazione della maturazione ossea può essere utile nei bambini adolescenti che sperimentano una progressione ritardata o anormale della pubertà, mentre la misurazione delle concentrazioni di alcuni ormoni (in particolare LH, FSH, estradiolo o testosterone) può essere utile negli adolescenti e negli adulti che sviluppano sintomi di ipogonadismo.

Trattamento della pubertà ritardata

Un ragazzo con AF che non mostra segni di pubertà entro i 14 anni dovrebbe essere valutato per possibile pubertà ritardata. Dopo la valutazione, la terapia con testosterone a basso dosaggio può essere iniziata in base all'altezza e al potenziale di crescita del bambino. I ragazzi con ipogonadismo confermato possono essere trattati utilizzando preparazioni topiche in gel o iniezioni di testosterone iniziate a una dose adeguatamente bassa e aumentata gradualmente nel corso di diversi anni fino a livelli sostitutivi per adulti. È importante evitare rapidi aumenti dei livelli di testosterone negli adolescenti per garantire un aumento continuo dell'altezza ed evitare la fusione prematura delle piastre di crescita. L'età ossea deve essere monitorata durante la terapia. Allo stesso modo, una ragazza con AF che non mostra segni di pubertà all'età di 13 anni dovrebbe ricevere una valutazione ormonale completa. Dopo la valutazione, la terapia con estrogeni a basso dosaggio può essere iniziata e titolata lentamente sotto osservazione di un endocrinologo pediatrico o del ginecologo adolescente, tenendo conto dell'altezza e del potenziale di crescita. È importante evitare un rapido aumento dei livelli di estradiolo negli adolescenti per garantire un aumento continuo dell'altezza ed evitare la fusione prematura delle piastre di crescita (vedere il Capitolo 7). L'età ossea deve essere monitorata durante la terapia. La terapia estrogenica aumenterà la mineralizzazione ossea, ottimizzerà il tasso di crescita e porterà allo sviluppo del seno. Il progesterone (cioè medrossiprogesterone, 10 mg per via orale al giorno per 10 giorni) deve essere aggiunto quando si verifica un'emorragia da rottura o dopo due anni di terapia sostitutiva con estrogeni. La terapia estrogenica non è necessaria se una paziente affetta da

AF ha uno sviluppo puberale normale o ha cicli mestruali normali, anche se c'è evidenza di deficit di ormone ovarico.

Ipogonadismo

L'ipogonadismo è molto comune negli adulti con AF. Inoltre, l'ipogenitalismo con ridotte dimensioni dei testicoli e del pene colpisce il 64% degli uomini con AF, mentre l'insufficienza ovarica prematura colpisce il 77% delle donne con AF [4]. In un altro studio, il 40% degli adulti con AF aveva evidenza di ipogonadismo [7]. In pazienti affetti da AF sono stati riportati sia ipogonadismo ipergonadotropo (testicolare o ovarico) [66] che ipogonadismo ipogonadotropo (specifico per le ghiandole ipotalamo-ipofisarie). La funzione gonadica può essere influenzata da diversi fattori, tra cui la AF stessa, lo stato di SGA alla nascita, il deficit di gonadotropine, il criptorchidismo e / o il regime di condizionamento utilizzato per l'HCT, comprese le radiazioni e la chemioterapia [67].

Fertilità

I pazienti con AF spesso hanno problemi di fertilità, con i maschi spesso infertili e le femmine che hanno spesso una menopausa prematura tra i 20 ei 30 anni, sebbene siano state documentate gravidanze (vedi Capitolo 7) [68, 70]. La contraccezione dovrebbe sempre essere usata quando la gravidanza non è desiderata. L'infertilità può derivare da una serie di fattori diversi, tra cui un ridotto numero di spermatozoi negli uomini, trattamenti per l'HCT e il tipo di mutazione genetica alla base dell'AF. È stato dimostrato che l'ormone di rilascio delle gonadotropine sovra regola in modo acuto l'espressione dell'mRNA e della proteina di FANCA, suggerendo che FANCA svolge un ruolo regolatore nella funzione gonadica [71]. L'interruzione della FANCA nei topi è associata a ipogonadismo e riduzione della fertilità [72]. Studi su animali hanno anche dimostrato che la proteina FANCC è necessaria per la proliferazione delle cellule germinali primordiali [73]. Anche l'insufficienza ovarica primaria è stata osservata in un modello murino con mutazione FANCE [74]. Inoltre, la radioterapia o la chemioterapia possono contribuire alla diminuzione della fertilità dopo HCT. La crioconservazione di embrioni o spermatozoi è allo studio come opzione riproduttiva. Sono necessari studi futuri per affrontare in modo più completo i problemi di fertilità nei pazienti affetti da AF.

Anomalie endocrine specifiche per adulti con Anemia di Fanconi

Le endocrinopatie persistono chiaramente nell'età adulta, sebbene il trattamento della AF con trapianto di cellule ematopoietiche (HCT) possa alterare il decorso della malattia. La diagnosi e la terapia endocrina precoci possono migliorare la qualità della vita del paziente. Il trattamento dei

problemi endocrini negli adulti con AF deve essere monitorato da endocrinologi che si prendono cura degli adulti, con attenzione allo stato tiroideo del paziente, alla tolleranza al glucosio, alle anomalie lipidiche, al mantenimento del normale BMI, alla funzione gonadica e alla densità minerale ossea. Finora, i risultati degli studi endocrini sono stati riportati solo per un piccolo numero di adulti con AF [4, 7, 8, 10]. Anomalie lipidiche sono state osservate frequentemente in quasi 40 pazienti con AF che sono stati seguiti al NIH (dati non pubblicati). Più della metà degli adulti presentava una o più delle seguenti anomalie lipidiche: colesterolo totale > 200 mg/dL, colesterolo HDL <40 mg/dL, colesterolo LDL > 129 mg/dL o trigliceridi > 150 mg/dL. Anche la resistenza all'insulina, come determinato dalla valutazione del modello omeostatico (HOMA), e la sindrome metabolica erano comuni negli adulti. Le anomalie della tiroide rimangono prevalenti nei pazienti affetti da AF di età superiore ai 18 anni, con pazienti con ipotiroidismo in una percentuale che va dal 37% al 57%. Questi pazienti presentano tipicamente livelli elevati di TSH o bassi livelli di T4 libero [4, 7]. In uno studio, un ridotto picco di GH dopo stimolazione è stato osservato in un piccolo numero (6 su 16) di adulti con AF [4, 7]. L'ipogonadismo con testicoli piccoli era presente in almeno la metà (50%) degli uomini con AF e l'ipogonadismo era presente in un terzo (30%) delle donne con AF. Inoltre, molte donne con AF sperimentano una menopausa precoce (vedere il Capitolo 7). Uno studio ha riportato una diminuzione della BMD (osteopenia o osteoporosi) in 12 su 13 adulti con AF [4]. Delle otto donne con ridotta BMD, sette hanno manifestato insufficienza ovarica prematura e menopausa precoce [4]. In 15 pazienti di sesso femminile adulte con AF dello stesso centro, cinque (33%) avevano l'osteoporosi e tutte avevano l'ipogonadismo, che sembra essere la causa predominante di bassa BMD nelle pazienti di sesso femminile adulte con AF [20]. Tuttavia, la BMD non è stata aggiustata per l'altezza in questo studio e la BMD misurata potrebbe aver sottostimato la BMD volumetrica in diversi individui di bassa statura le cui ossa erano probabilmente più piccole di quelle degli altri partecipanti [75]. Non è chiaro se la BMD negli adulti con AF debba di norma essere valutata considerando l'altezza. Anche la correlazione del rischio di frattura con la BMD aggiustata per l'altezza negli adulti con AF è sconosciuta. Inoltre, molti adulti con AF soffrono di ipogonadismo, altre carenze endocrine e sono stati sottoposti a HCT, che possono influire negativamente sulla salute delle ossa e innescare lo sviluppo precoce dell'osteoporosi.

Farmaci e trattamenti che influenzano la funzione endocrina

Terapia degli androgeni

La terapia con androgeni viene utilizzata per migliorare la conta ematica dei pazienti con AF e può causare effetti collaterali endocrini che devono essere monitorati (vedere Capitolo 3). Gli androgeni possono migliorare i tassi di crescita, ma spesso accelerano la maturazione delle piastre di crescita,

riducendo il tempo disponibile per la crescita infantile. I bambini trattati con androgeni possono sembrare che stiano crescendo bene, ma la loro altezza potenziale da adulto può diminuire a causa della rapida maturazione scheletrica e della fusione prematura delle placche cartilaginee all'estremità delle ossa lunghe, nota come fusione epifisaria. L'uso di androgeni, in particolare con oxymetholone, può provocare virilizzazione sia nei maschi che nelle femmine. L'impatto della terapia androgenica sull'altezza e sulla maturazione ossea dovrebbe essere discusso con la famiglia del paziente. Prima di iniziare la terapia con androgeni, è necessario eseguire una radiografia dell'età ossea. Durante la terapia androgenica, l'età ossea del paziente deve essere rivalutata periodicamente e può essere controllata ogni 6-12 mesi.

Trapianto di cellule ematopoietiche

Il trapianto è intrinsecamente associato a uno stato di malattia. La malattia non è un momento ottimale per valutare le concentrazioni ormonali, poiché la malattia spesso altera i livelli della tiroide, la crescita, la funzione gonadica, la nutrizione e la regolazione del glucosio. I trattamenti e le radiazioni utilizzati durante l'HCT possono esacerbare il rischio intrinseco di disturbi endocrini e portare a un ritardo della crescita come conseguenza di GHD, ipotiroidismo primario, insufficienza gonadica e diminuzione della BMD. Pertanto, i pazienti affetti da AF che si sottopongono a HCT devono essere attentamente monitorati per anomalie ormonali [26]. Le linee guida per lo screening degli effetti tardivi [26] raccomandano che una valutazione endocrina completa comprendente misurazioni di altezza / peso, stadiazione di Tanner, età ossea e fattori di crescita dovrebbe essere eseguita dopo HCT nei bambini. Inoltre, lo screening è raccomandato per il diabete, la dislipidemia, la carenza di vitamina D e l'osteoporosi (scansione DXA prima di HCT e ogni due anni dopo HCT). Alcune di queste linee guida sono state delineate dal *Children's Oncology Group* [76]. Molti agenti utilizzati nell'HCT hanno effetti collaterali sul sistema endocrino. Il busulfan può influire negativamente sulla funzione tiroidea [77] e talvolta sulla crescita [78, 79]. È altamente tossico per le gonadi e può portare a insufficienza gonadica, in particolare nelle donne [80, 81]. La ciclofosfamida ha un noto effetto dose-correlato sulla funzione gonadica sia nei maschi che nelle femmine, in particolare se usata in combinazione con busulfan [25, 82-84]. I glucocorticoidi possono portare ad un aumento dell'appetito, aumento di peso, insulino-resistenza e iperglicemia, creando a volte la necessità di una terapia insulinica. L'uso prolungato di glucocorticoidi può causare un ritardo della crescita lineare e una pubertà ritardata. I glucocorticoidi influenzano negativamente la mineralizzazione ossea [5]. Il metotrexato aumenta il rischio di perdita ossea [85, 86]. L'irradiazione corporea totale (TBI) aumenta il rischio di ipotiroidismo primario [87, 88], di compromissione della crescita [79, 89], di ipogonadismo [82, 90] e di scarsa mineralizzazione ossea [91, 92].

Sommario

I problemi endocrini sono comuni nei pazienti affetti da AF, che spesso, anche se non sempre, sono più bassi della popolazione generale. I pazienti con AF possono avere una ridotta secrezione di GH, ipotiroidismo e omeostasi del glucosio anormale con insufficiente secrezione di insulina da cellule beta pancreatiche e/o resistenza all'insulina. La pubertà, la funzione gonadica e la fertilità possono essere influenzate in questi pazienti. I bambini più grandi e gli adulti con AF tendono ad avere una bassa BMD. I punteggi Z della BMD aggiustati per l'altezza dovrebbero essere usati nei bambini, ma non è chiaro se la BMD debba essere aggiustata per l'altezza anche negli adulti con AF e bassa statura e se queste misurazioni siano correlate al rischio di fratture ossee. Tuttavia, l'elevata incidenza di disfunzione endocrina, in particolare ipogonadismo, l'uso di corticosteroidi e HCT, può predisporre all'osteoporosi gli adulti con AF. L'origine dei disturbi endocrini nei pazienti affetti da AF rimane poco chiara. L'ipotiroidismo è generalmente accompagnato da livelli elevati di TSH e, quindi, sembra derivare da problemi con la ghiandola tiroidea, sebbene la disregolazione ipotalamo-ipofisaria porti ad un rilascio anormale di TSH centrale in alcuni pazienti. Si ritiene generalmente che l'iperglicemia/iperinsulinemia derivi dalla disfunzione delle cellule beta pancreatiche, ma anche la resistenza all'insulina e la sindrome metabolica sono comuni nei pazienti con AF. Al contrario, l'insufficienza di GH deriva probabilmente da problemi con l'ipotalamo o la ghiandola pituitaria. Attualmente, non è nota un'unica causa unificante per tutte queste endocrinopatie. È possibile che le cellule secretorie endocrine siano danneggiate da un eccesso di specie reattive dell'ossigeno, con meccanismi di riparazione inadeguati nei pazienti con AF. Inoltre, i trattamenti utilizzati nell'AF come gli androgeni, i glucocorticoidi, la chemioterapia o le radiazioni con HCT possono contribuire alla disfunzione endocrina.

Il Fanconi Anemia Research Fund riconosce i seguenti contributi degli autori alla 5a edizione:

Susan R. Rose, MD *

Neelam Giri, MD

Roopa Kanakatti Shankar, MD, MS

Constantine A. Stratakis, MD, DSc

** Presidente di commissione*

Riferimenti:

1. Castilla-Cortazar, I., et al., *Fanconi Anemia and Laron Syndrome*. Am J Med Sci, 2017. 353(5): p. 425-32.
2. Elder, D.A., et al., *Abnormalities in glucose tolerance are common in children with fanconi anemia and associated with impaired insulin secretion*. Pediatr Blood Cancer, 2008. 51(2): p. 256-60.
3. Eyal, O., et al., *Improved growth velocity during thyroid hormone therapy in children with Fanconi anemia and borderline thyroid function*. Pediatr Blood Cancer, 2008. 51(5): p. 652-6.
4. Giri, N., et al., *Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(7): p. 2624-31.
5. Petryk, A., et al., *Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(3): p. 899-905.
6. Polgreen, L.E., et al., *First phase insulin release and glucose tolerance in children with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation*. Pediatr Blood Cancer, 2009. 53(2): p. 191-6.
7. Rose, S.R., et al., *Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia*. Pediatr Blood Cancer, 2012. 59(4): p. 690-6.
8. Rose, S.R., et al., *Bone mineral density is normal in children with Fanconi anemia*. Pediatr Blood Cancer, 2011. 57(6): p. 1034-8.
9. Sherafat-Kazemzadeh, R., et al., *Small pituitary size in children with Fanconi anemia*. Pediatr Blood Cancer, 2007. 49(2): p. 166-70.
10. Wajnrajch, M.P., et al., *Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry*. Pediatrics, 2001. 107(4): p. 744-54.
11. Gluckman, E., et al., *Bone marrow transplantation for Fanconi anemia*. Blood, 1995. 86(7): p. 2856-62.
12. Morrell, D., et al., *Diabetes mellitus in ataxia-telangiectasia, Fanconi anemia, xeroderma pigmentosum, common variable immune deficiency, and severe combined immune deficiency families*. Diabetes, 1986. 35(2): p. 143-7.
13. Erduran, E., et al., *Positive correlation between insulin resistance and iron overload-induced oxidative stress in patients with fanconi anemia (FA)- and non-FA-related bone marrow failure: The results of a multicenter study*. Pediatr Hematol Oncol, 2016. 33(1): p. 13-20.
14. Lenzen, S., J. Drinkgern, and M. Tiedge, *Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues*. Free Radic Biol Med, 1996. 20(3): p. 463-6.
15. Pagano, G. and H. Youssoufian, *Fanconi anaemia proteins: major roles in cell protection against oxidative damage*. Bioessays, 2003. 25(6): p. 589-95.
16. Sigfrid, L.A., et al., *Antioxidant enzyme activity and mRNA expression in the islets of Langerhans from the BB/S rat model of type 1 diabetes and an insulin-producing cell line*. J Mol Med (Berl), 2004. 82(5): p. 325-35.
17. Rose, S.R., *Improved diagnosis of mild hypothyroidism using time-of-day normal ranges for thyrotropin*. J Pediatr, 2010. 157(4): p. 662-7; 667 e1.
18. Sklavos, M.M., et al., *Anti-müllerian hormone deficiency in females with Fanconi anemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(5): p. 1608-14.
19. Sklavos, M.M., et al., *Reduced serum levels of anti-müllerian hormone in females with inherited bone marrow failure syndromes*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(2): p. E197-203.
20. Shankar, R.K., et al., *Bone mineral density in patients with inherited bone marrow failure syndromes*. Pediatr Res, 2017. 82(3): p. 458-64.

21. Zemel, B.S., et al., *Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(3): p. 1265-73.
22. Barnum, J.L., et al., *Endocrinopathies, bone health, and insulin resistance in patients with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2016. 22(8): p. 1487-92.
23. Petryk, A., et al., *Bone mineral density in children with fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. 21(5): p. 894-9.
24. Perkins, J.L., et al., *Long-term follow-up of children who underwent hematopoeitic cell transplant (HCT) for AML or ALL at less than 3 years of age*. Pediatr Blood Cancer, 2007. 49(7): p. 958-63.
25. Dvorak, C.C., et al., *NCI, NHLBI/PBMTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks*. Biol Blood Marrow Transplant, 2011. 17(12): p. 1725-38.
26. Dietz, A.C., et al., *Late effects screening guidelines after hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes: consensus statement from the second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects After Pediatric HCT*. Biol Blood Marrow Transplant, 2017. 23(9): p. 1422-1428.
27. Pulsipher, M.A., et al., *National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-specific long-term follow-up guidelines*. Biol Blood Marrow Transplant, 2012. 18(3): p. 334-47.
28. Holick, M.F., et al., *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96(7): p. 1911-30.
29. Ward, L., et al., *Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. CD005324.
30. Baloch, Z., et al., *Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease*. Thyroid, 2003. 13(1): p. 3-126.
31. Spencer, C.A., et al., *National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(11): p. 4236-40.
32. Wartofsky, L. and R.A. Dickey, *The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(9): p. 5483-8.
33. Aynsley-Green, A., et al., *Endocrine studies in Fanconi's anaemia. Report of 4 cases*. Arch Dis Child, 1978. 53(2): p. 126-31.
34. Dupuis-Girod, S., et al., *Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in Fanconi's anemia*. J Pediatr, 2001. 138(1): p. 129-33.
35. Nordan, U.Z., et al., *Fanconi's anemia with growth hormone deficiency*. Am J Dis Child, 1979. 133(3): p. 291-3.
36. Pochedly, C., et al., *Fanconi's anemia with growth hormone deficiency*. J Pediatr, 1971. 79(1): p. 93-6.

37. Zachmann, M., R. Illig, and A. Prader, *Fanconi's anemia with isolated growth hormone deficiency*. J Pediatr, 1972. 80(1): p. 159-60.
38. Marin, G., et al., *The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. 79(2): p. 537-41.
39. Martinez, A.S., et al., *Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(11): p. 4168-72.
40. Kargi, A.Y. and G.R. Merriam, *Testing for growth hormone deficiency in adults: doing without growth hormone-releasing hormone*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2012. 19(4): p. 300-5.
41. Petryk, A., et al., *Blunted response to a growth hormone stimulation test is associated with unfavorable cardiovascular risk factor profile in childhood cancer survivors*. Pediatr Blood Cancer, 2013. 60(3): p. 467-73.
42. Growth Hormone Research, S., *Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(11): p. 3990-3.
43. Wilson, T.A., et al., *Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee*. J Pediatr, 2003. 143(4): p. 415-21.
44. Forlenza, G.P., et al., *Growth hormone treatment of patients with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation*. Pediatr Blood Cancer, 2014. 61(6): p. 1142-3.
45. Brauner, R., et al., *Contribution of growth hormone deficiency to the growth failure that follows bone marrow transplantation*. J Pediatr, 1997. 130(5): p. 785-92.
46. Cohen, A., et al., *Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the Working Party for Late Effects-EBMT*. Blood, 1999. 93(12): p. 4109-15.
47. Papadimitriou, A., et al., *Growth hormone treatment of growth failure secondary to total body irradiation and bone marrow transplantation*. Arch Dis Child, 1991. 66(6): p. 689-92.
48. Thomas, B.C., et al., *Growth following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation*. Eur J Pediatr, 1993. 152(11): p. 888-92.
49. Sanders, J.E., et al., *Final adult height of patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood*. Blood, 2005. 105(3): p. 1348-54.
50. Frisk, P., et al., *Pubertal development and final height after autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia*. Bone Marrow Transplant, 2004. 33(2): p. 205-10.
51. Huma, Z., et al., *Growth in children after bone marrow transplantation for acute leukemia*. Blood, 1995. 86(2): p. 819-24.
52. Auerbach, A.D. and R.G. Allen, *Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients. A review of the literature and report of the International Fanconi Anemia Registry*. Cancer Genet Cytogenet, 1991. 51(1): p. 1-12.
53. Butturini, A., et al., *Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study*. Blood, 1994. 84(5): p. 1650-5.
54. Swift, M., *Fanconi's anaemia in the genetics of neoplasia*. Nature, 1971. 230(5293): p. 370-3.
55. Bowlby, D.A. and R. Rapaport, *Safety and efficacy of growth hormone therapy in childhood*. Pediatr Endocrinol Rev, 2004. 2 Suppl 1: p. 68-77.

56. Darendeliler, F., G. Karagiannis, and P. Wilton, *Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database*. *Horm Res*, 2007. 68 Suppl 5: p. 41-7.
57. Ergun-Longmire, B., et al., *Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(9): p. 3494-8.
58. Gibney, J. and G. Johannsson, *Safety of growth hormone replacement therapy in adults*. *Expert Opin Drug Saf*, 2004. 3(4): p. 305-16.
59. Harris, M., P.L. Hofman, and W.S. Cutfield, *Growth hormone treatment in children: review of safety and efficacy*. *Paediatr Drugs*, 2004. 6(2): p. 93-106.
60. Kemp, S.F., et al., *Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(9): p. 5247-53.
61. Quigley, C.A., et al., *Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(9): p. 5188-96.
62. Sklar, C.A., et al., *Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(7): p. 3136-41.
63. Kanakatti Shankar, R., et al., *Pituitary abnormalities in patients with Fanconi anaemia*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016. 84(2): p. 307-9.
64. Stivaros, S.M., et al., *Central nervous system abnormalities in Fanconi anaemia: patterns and frequency on magnetic resonance imaging*. *Br J Radiol*, 2015. 88(1056): p. 20150088.
65. Lamine, F., et al., *Growth hormone deficiency and pituitary stalk interruption in Fanconi anemia*. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2008. 69(1): p. 63-8.
66. Massa, G.G., et al., *Hypergonadotropic hypogonadism in a boy with Fanconi anemia with growth hormone deficiency and pituitary stalk interruption*. *J Pediatr*, 2002. 140(2): p. 277.
67. Trivin, C., et al., *Factors and markers of growth hormone secretion and gonadal function in Fanconi anemia*. *Growth Horm IGF Res*, 2007. 17(2): p. 122-9.
68. Alter, B.P., et al., *Fanconi's anaemia and pregnancy*. *Br J Haematol*, 1991. 77(3): p. 410-8.
69. Yanovski, J.A., et al., *Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature*. *N Engl J Med*, 2003. 348(10): p. 908-17.
70. Giri, N., et al., *Pregnancies in patients with inherited bone marrow failure syndromes in the NCI cohort*. *Blood*, 2017. 130(14): p. 1674-6.
71. Larder, R., et al., *Gonadotropin-releasing hormone regulates expression of the DNA damage repair gene, Fanconi anemia A, in pituitary gonadotroph cells*. *Biol Reprod*, 2004. 71(3): p. 828-36.
72. Cheng, N.C., et al., *Mice with a targeted disruption of the Fanconi anemia homolog Fanca*. *Hum Mol Genet*, 2000. 9(12): p. 1805-11.
73. Nadler, J.J. and R.E. Braun, *Fanconi anemia complementation group C is required for proliferation of murine primordial germ cells*. *Genesis*, 2000. 27(3): p. 117-23.
74. Fu, C., K. Begum, and P.A. Overbeek, *Primary ovarian insufficiency induced by Fanconi anemia E mutation in a mouse model*. *PLoS One*, 2016. 11(3): p. e0144285.
75. Pors Nielsen, S., et al., *Diagnosis of osteoporosis by planar bone densitometry: can body size be disregarded?* *Br J Radiol*, 1998. 71(849): p. 934-43.
76. Children's Oncology Group. *Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers*. Accessed December 2019. Available from: <http://www.survivorshipguidelines.org>.

77. Sanders, J.E., et al., *Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience*. Blood, 2009. 113(2): p. 306-8.
78. Giorgiani, G., et al., *Role of busulfan and total body irradiation on growth of prepubertal children receiving bone marrow transplantation and results of treatment with recombinant human growth hormone*. Blood, 1995. 86(2): p. 825-31.
79. Wingard, J.R., et al., *Growth in children after bone marrow transplantation: busulfan plus cyclophosphamide versus cyclophosphamide plus total body irradiation*. Blood, 1992. 79(4): p. 1068-73.
80. Sanders, J.E., *Growth and development after hematopoietic cell transplantation*, in *Hematopoietic Cell Transplantation, 2nd ed*, E.D. Thomas, K.G. Blume, and S.J. Forman, Editors. 1999, Blackwell Science, Inc.: Malden, MA. p. 764-775.
81. Teinturier, C., et al., *Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure*. Bone Marrow Transplant, 1998. 22(10): p. 989-94.
82. Sanders, J.E., *Growth and development after hematopoietic cell transplant in children*. Bone Marrow Transplant, 2008. 41(2): p. 223-7.
83. Sanders, J.E., et al., *Marrow transplant experience in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of factors associated with survival, relapse, and graft-versus-host disease*. Med Pediatr Oncol, 1985. 13(4): p. 165-72.
84. Sanders, J.E., et al., *Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia*. Blood, 2011. 118(5): p. 1421-8.
85. Chaiban, J., et al., *Modeling pathways for low bone mass in children with malignancies*. J Clin Densitom, 2009. 12(4): p. 441-9.
86. Schwartz, A.M. and J.C. Leonidas, *Methotrexate osteopathy*. Skeletal Radiol, 1984. 11(1): p. 13-6.
87. Berger, C., et al., *Late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia*. Bone Marrow Transplant, 2005. 35(10): p. 991-5.
88. Sanders, J.E., *Endocrine problems in children after bone marrow transplant for hematologic malignancies. The Long-term Follow-up Team*. Bone Marrow Transplant, 1991. 8 Suppl 1: p. 2-4.
89. Sanders, J.E., et al., *Growth and development following marrow transplantation for leukemia*. Blood, 1986. 68(5): p. 1129-35.
90. Sanders, J.E., et al., *Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation*. Blood, 1996. 87(7): p. 3045-52.
91. Castaneda, S., et al., *Reduction of bone mass in women after bone marrow transplantation*. Calcif Tissue Int, 1997. 60(4): p. 343-7.
92. Mostoufi-Moab, S., et al., *Bone density and structure in long-term survivors of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. J Bone Miner Res, 2012. 27(4): p. 760-9.

Capitolo 11 - Problemi di udito e orecchio in pazienti con anemia di Fanconi

Introduzione

Le anomalie dell'udito e dell'orecchio sono prevalenti nei pazienti con anemia di Fanconi (AF). Tre su 20 pazienti con AF hanno malformazioni dell'orecchio [1] e la prevalenza riportata di perdita dell'udito nei pazienti con AF varia dall'11% al 50% [2, 3]. La perdita dell'udito nei pazienti con AF è tipicamente lieve; tuttavia, può compromettere le capacità di comunicazione di un individuo e interferire con lo sviluppo e l'apprendimento del linguaggio. Questo capitolo descriverà le preoccupazioni comuni relative alle anomalie dell'orecchio e alla perdita dell'udito nei pazienti con AF, monitoraggio uditivo di routine, strumenti di amplificazione e gestione chirurgica. Il team di assistenza clinica dell'orecchio e dell'udito per i pazienti con AF dovrebbe includere un otologo e un audiologo e, se necessario, un patologo del linguaggio. Questo team dovrebbe lavorare in stretta collaborazione con altri specialisti e il medico di base per coordinare l'assistenza.

Udito e anomalie dell'orecchio nei pazienti con Anemia di Fanconi

I ricercatori del *National Institutes of Health* hanno pubblicato uno studio nel 2016 su 33 pazienti con AF di età compresa tra 3-56 anni per esaminare e definire sistematicamente le anomalie dell'orecchio e dell'udito in questa popolazione di pazienti [4]. In questo studio, le informazioni audiologiche complete disponibili per 31 pazienti hanno mostrato che la perdita dell'udito è stata rilevata in 14 (45%) dei pazienti: 5 pazienti avevano ipoacusia bilaterale e 9 avevano ipoacusia unilaterale. I restanti 17 pazienti avevano un udito normale. Nella maggior parte dei casi, la perdita dell'udito è stata classificata come di grado lieve. Nei 14 pazienti con perdita dell'udito, il tipo più comune era conduttivo, riscontrato in 9 pazienti, ovvero il 64%. Ipoacusia neurosensoriale (riscontrata in 2 pazienti ovvero il 14%) e ipoacusia mista (riscontrata in 1 paziente ovvero il 7%) sono stati osservati meno comunemente. Dopo un dettagliato esame microscopico dell'orecchio, sono state rilevate anomalie strutturali in 18 dei 31 (58%) pazienti. Canali uditivi stretti e padiglione auricolare di forma anomala sono stati identificati rispettivamente in 10 (32%) e 3 (10%) pazienti. Un unico paziente con AF è nato con un condotto uditivo assente, un'anomalia nota come atresia uditiva. L'anemia più frequente è stata una membrana timpanica di dimensioni ridotte in 18 pazienti, con manico (manubrio) del martello (manubrio) corto e posizionato in modo anomalo in 16 pazienti ed anche la presenza di placche ossee anormali sotto il timpano in 12 pazienti (vedere la Figura 1 come esempio). Un paziente aveva un nervo uditivo sottosviluppato e ipoacusia neurosensoriale profonda unilateralmente. È interessante notare che un raggio assente o sottosviluppato trovato nel 21% dei

pazienti con AF era associato a perdita dell'udito, suggerendo una relazione di sviluppo tra il raggio e le anomalie strutturali dell'orecchio [4]. I risultati di questo studio indicano che l'incidenza della perdita dell'udito e delle malformazioni congenite dell'orecchio è molto più alta nei pazienti con AF rispetto a quanto riportato in precedenza [1-3]. I risultati suggeriscono che possono essere presenti caratteristiche anormali anche se l'udito è normale o solo leggermente ridotto. In uno studio retrospettivo su 17 pazienti affetti da AF che sono stati sottoposti a un test del parlato nel rumore (SIN), la ricezione del parlato nei rumori era inferiore alla norma in nove soggetti (53%) e anormale in due soggetti (12%). Due pazienti con un test SIN anormale e sei pazienti con un test SIN subnormale avevano audiogrammi normali [5].

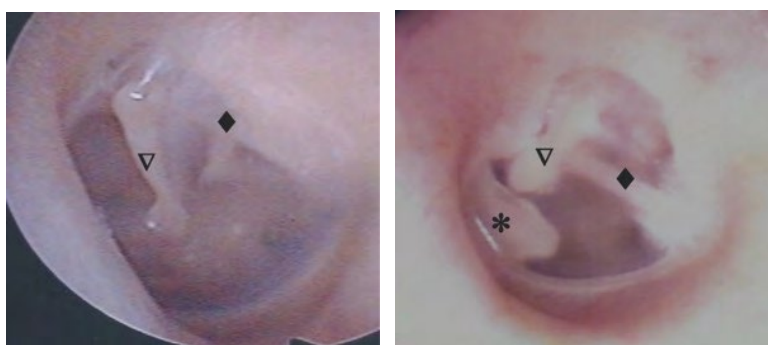


Figura 1. Differenze anatomiche nei timpani dei pazienti con anemia di Fanconi. Questa figura mostra esempi di timpano sinistro di un individuo sano (a sinistra) e di un paziente con FA (a destra) con la placca ossea (*), il manubrio (Ñ) e il nervo timpano della corda () evidenziati.

Monitoraggio uditivo precoce e periodico per Pazienti con anemia di Fanconi

Ogni bambino con diagnosi di anemia di Fanconi (AF) dovrebbe essere sottoposto a valutazioni complete delle sue orecchie e del suo udito rispettivamente da un otorinolaringoiatra e un audiologo. I test di screening dell'udito neonatale possono riportare lieve perdita dell'udito; pertanto, tutti i bambini con AF, compresi quelli che superano lo screening dell'udito neonatale, dovrebbero ricevere un test audiologico di follow-up. Prima viene identificata e trattata la perdita dell'udito, meno gravi possono essere i possibili effetti permanenti. La ricerca ha dimostrato che l'identificazione e il trattamento precoci (ad esempio, logopedia, dispositivi di amplificazione e sistemazioni e interventi educativi) entro i primi sei mesi di vita possono alleviare gli effetti negativi a lungo termine della perdita dell'udito sull'apprendimento e sullo sviluppo del linguaggio [6]. Prima dei 3 anni, tali test possono non rilevare la perdita dell'udito influenzando lo sviluppo della parola e del linguaggio [7]. Dall'età di 5 o 6 anni è possibile ottenere test molto completi sulle frequenze del parlato per escludere una perdita dell'udito che potrebbe avere effetti lievi sulla comunicazione e sull'apprendimento. Un test del parlato nel rumore (SIN) dovrebbe essere incluso come parte della valutazione dell'udito. Una

volta identificata la perdita dell'udito, l'udito del paziente deve essere monitorato regolarmente. I neonati e i bambini piccoli dovrebbero essere visti da un audiologo ogni 3-4 mesi, mentre i bambini più grandi dovrebbero essere visti ogni 6 mesi fino all'età di 6 o 7 anni, dopodiché può essere sufficiente una valutazione audiologica annuale. Se la perdita dell'udito del bambino non è stabile o se sorgono altri problemi relativi all'udito, può essere raccomandato un monitoraggio più frequente. Gli adulti con perdita dell'udito dovrebbero ricevere un monitoraggio audiologico annuale o una valutazione immediata se sospettano un cambiamento dell'udito. Non è chiaro se l'AF sia associata a perdita dell'udito progressiva. Pertanto, i pazienti affetti da AF a cui è stato diagnosticato un udito normale devono essere monitorati regolarmente (circa ogni 2-3 anni). I test dell'udito dovrebbero essere eseguiti più frequentemente nei bambini, perché è impossibile o comunque improbabile che riportino autonomamente a difficoltà di udito o di comunicazione. È probabile che i pazienti con AF si sottopongano a trattamenti medici e chirurgici che possono potenzialmente influire sull'udito. Molti pazienti con AF sono infatti trattati con farmaci potenzialmente ototossici. Inoltre, i pazienti con AF sono suscettibili a infezioni ricorrenti dovute a neutropenia, trasfusioni multiple di sangue per anemia grave e tumori maligni del sangue e dei tessuti solidi; queste condizioni aumentano il rischio di esposizione a farmaci ototossici, come antibiotici per via endovenosa (ad es. aminoglicosidi come gentamicina), agenti chelanti del ferro (ad es. deferossamina) e agenti chemioterapici (ad es. cisplatino). È importante stabilire il livello uditivo di base del paziente prima che venga trattato con farmaci ototossici e monitorare attentamente l'udito del paziente durante il trattamento. Infine, l'instabilità genetica associata all'AF è stata associata a processi di invecchiamento precoce [8]; pertanto, i pazienti con AF possono essere a rischio di sviluppare una perdita dell'udito correlata all'età precocemente rispetto alla popolazione generale.

Conseguenze della perdita dell'udito

I bambini usano l'udito per sviluppare la parola, il linguaggio, le capacità di comunicazione e per l'apprendimento, quindi, di conseguenza, la perdita dell'udito può interferire con lo sviluppo e l'apprendimento del linguaggio. La perdita dell'udito anche se lieve rende difficile ascoltare un insegnante o colleghi che non si trovano a distanza ravvicinata, specialmente in ambienti con molto rumore di fondo, come una tipica aula. Se non trattata, la perdita dell'udito può causare ritardi nello sviluppo del linguaggio e lacune nell'istruzione. Anche se la perdita dell'udito si verifica solo in un orecchio e l'altro è normale, un bambino può avere problemi di udito a scuola o in altre situazioni da compromettere le sue interazioni sociali e il potenziale accademico [6, 9-11]. Anche la minima perdita dell'udito può avere un impatto negativo sullo sviluppo sociale e accademico di un bambino. L'

ipoacusia da lieve può rendere difficile la comprensione del parlato che non viene presentato a distanza ravvicinata o che è oscurato dal rumore di fondo. L'ipoacusia moderata, grave e profonda compromette la capacità di comprendere il parlato in qualsiasi condizione e influenzerà in modo significativo l'apprendimento e lo sviluppo delle capacità di parola e linguaggio a meno che la perdita dell'udito non venga identificata e trattata entro i 6 mesi di età [12]. I bambini con problemi di udito spesso richiedono una qualche forma di educazione speciale o servizi correlati [13]. Il *Federal Individuals with Disabilities Education Act* (IDEA) [14] degli Stati Uniti impone lo sviluppo di un piano educativo individuale (IEP) per ogni studente con disabilità che necessita di un'istruzione speciale. I team di intervento precoce e di supporto accademico dovrebbero lavorare in collaborazione con gli operatori sanitari, come audiologi e logopedisti, per identificare l'intervento e le esigenze accademiche. La sezione 504 del *Rehabilitation Act* degli Stati Uniti contiene disposizioni per bambini in età scolare con ipoacusia che necessita di supporti dedicati, come la tecnologia *Hearing Assistive Technology* (HAT) con microfono remoto, per accedere al curriculum educativo, ma anche che non hanno bisogno di un approccio speciale di insegnamento o terapia educativa [15]. Questo atto contiene anche disposizioni per le sistemazioni sul posto di lavoro, che dovrebbero essere disposte secondo necessità dai dipendenti con problemi di udito. La perdita dell'udito negli adulti può compromettere le capacità di comunicazione di un individuo, soprattutto se la situazione di ascolto non è l'ideale. Può rendere una persona riluttante a partecipare a una conversazione e più incline ad evitare situazioni sociali. Inoltre può causare affaticamento se sono necessari supporti visivi per colmare le lacune tra ciò che è stato detto e ciò che è stato ascoltato.

Amplificazione

Se la perdita dell'udito è identificata in un bambino o un adulto con anemia di Fanconi (AF), un audiologo dovrebbe valutare la necessità di apparecchi acustici e/o tecnologie di assistenza all'udito. Sono disponibili molti tipi diversi di dispositivi. L'audiologo formulerà una raccomandazione per il dispositivo appropriato in base allo stile di vita del paziente, al tipo e al grado di ipoacusia e all'ambiente in cui verrà utilizzato il dispositivo. Ad esempio, un bambino in età scolare potrebbe aver bisogno di funzioni diverse sul suo dispositivo rispetto a un adulto nel contesto lavorativo.

Apparecchi acustici

Gli apparecchi acustici sono dispositivi indossati dentro o dietro l'orecchio che possono essere utili per tutti i tipi di ipoacusia (conduttiva, neurosensoriale o mista) e quasi tutti i gradi di ipoacusia. Gli apparecchi acustici possono essere utilizzati da pazienti di qualsiasi età, anche bambini nei primi mesi di vita. L'audiologo programma l'apparecchio acustico in modo specifico per il grado e la configurazione dell'ipoacusia del paziente e può riprogrammare il dispositivo in un secondo momento se l'udito del paziente cambia. Gli apparecchi acustici differiscono per tecnologia, dimensioni, potenza e disponibilità di funzioni speciali.

Tecnologia di assistenza all'udito

Il microfono remoto *Hearing Assistive Technology* (HAT) aiuta le persone con problemi di udito nelle situazioni di comunicazione quotidiana. Può essere usato da solo o in combinazione con apparecchi acustici. La tecnologia di assistenza all'udito viene in genere utilizzata solo per situazioni di ascolto specifiche, come ambienti con molto rumore di fondo (ad esempio, aule scolastiche, ristoranti, cinema e conferenze). Il microfono remoto personale HAT è un dispositivo che cattura il suono tramite un microfono indossato dalla persona che parla. Il dispositivo trasmette quindi l'audio in modalità wireless a un ricevitore indossato sull'orecchio o collegato a un apparecchio acustico. Se utilizzato in una classe, ad esempio, il dispositivo porta la voce dell'insegnante direttamente all'orecchio dello studente a un volume costante superiore al tipico rumore di fondo, indipendentemente dalla distanza tra insegnante e studente. Un altro tipo di HAT noto come sistema di distribuzione audio in aula (ADS), o sistema di campo sonoro, può essere una buona opzione per i bambini con ipoacusia lieve o che colpisce solo un orecchio. Questo sistema richiede che l'insegnante indossi un microfono wireless che trasmette il suono agli altoparlanti che distribuiscono uniformemente la voce dell'insegnante a tutte le parti della classe. Il sistema ADS della classe può aiutare a garantire che uno studente con problemi di udito possa ascoltare ciò che sta dicendo l'insegnante, anche se l'insegnante non è direttamente di fronte allo studente o sta parlando dall'altra parte della classe.

Apparecchi acustici a conduzione ossea

Un apparecchio acustico a conduzione ossea può essere utile per i pazienti con ipoacusia conduttiva che non possono utilizzare apparecchi acustici convenzionali a causa di problemi come un condotto uditivo congenitamente non sviluppato, o per individui che non sono buoni candidati per la tradizionale chirurgia dell'orecchio medio [16]. Per i bambini che rientrano in questa categoria, un tale dispositivo può essere essenziale per il normale sviluppo della parola e del linguaggio. Un apparecchio acustico a conduzione ossea trasmette le onde sonore direttamente all'orecchio interno facendo vibrare l'osso del cranio, che trasferisce l'energia sonora ai fluidi della coclea. Un apparecchio acustico tradizionale a conduzione ossea è costituito da un oscillatore o vibratore osseo fissato a una fascia in tessuto o metallo che viene indossata intorno alla testa con l'oscillatore applicato saldamente all'osso mastoideo o all'osso corticale sopra l'orecchio. In alternativa, un apparecchio acustico a conduzione ossea può essere impiantato chirurgicamente (ancorato) nell'osso dietro l'orecchio nei bambini dai 5 anni in su.

Gestione chirurgica della perdita dell'udito per i pazienti con Anemia di Fanconi

Nella popolazione generale, la chirurgia dell'orecchio medio migliora l'ipoacusia conduttiva nel 75-90% dei candidati accuratamente selezionati [17]. Va notato, tuttavia, che la perdita dell'udito neurosensoriale dall'orecchio interno o dal danno al nervo uditivo non può essere ripristinata con la chirurgia dell'orecchio. Di seguito sono riportate alcune cause di ipoacusia conduttiva che possono essere corrette chirurgicamente nei pazienti con AF:

- Fusione del martello con un'isola ossea sotto il timpano
- Fissazione degli ossicini alle pareti ossee della cavità dell'orecchio medio
- Discontinuità degli ossicini (uno degli ossicini non è attaccato agli altri)
- Cicatrici o crescita ossea intorno alle staffe
- Un condotto uditivo assente
- Liquido nell'orecchio medio
- Perforazione del timpano

Valutazione della candidatura per la chirurgia

La chirurgia non è adatta a tutti i pazienti con ipoacusia conduttiva. I pazienti con ipoacusia neurosensoriale moderata, grave o profonda non sono in genere candidati alla chirurgia dell'orecchio medio. Gli individui con gravi condizioni mediche come problemi cardiaci, tendenze al sanguinamento e un'elevata suscettibilità alle infezioni dovute a insufficienza midollare in genere non sono buoni candidati per la chirurgia. I candidati alla chirurgia devono avere una normale funzione dell'orecchio interno, come dimostrato dalle soglie audiometriche per i test di conduzione ossea. Il chirurgo otologo deve valutare attentamente l'anatomia dell'orecchio medio e interno del paziente utilizzando una scansione TC a sezione sottile ad alta risoluzione. Questa procedura consente al chirurgo di determinare la possibile causa dell'ipoacusia conduttiva e di valutare il potenziale successo dell'intervento. In alcuni pazienti, una scarsa anatomia dell'orecchio medio o fluido dell'orecchio medio preclude l'intervento chirurgico. È attraverso il test dell'udito e la TC dell'osso temporale che viene determinata la candidatura di un paziente per la chirurgia dell'orecchio medio o la canaloplastica.

Chirurgia dell'orecchio medio

La chirurgia dell'orecchio medio può essere eseguita nei bambini di età pari o superiore a 7 anni che sono in grado di collaborare con l'assistenza postoperatoria e hanno superato l'età delle frequenti infezioni dell'orecchio infantile. Nei pazienti con una deformità dell'orecchio nota come microtia (in cui la parte esterna dell'orecchio, nota come padiglione auricolare, è sottosviluppata o assente), la tempistica dell'intervento dipenderà dalla decisione della famiglia in merito alla chirurgia ricostruttiva del padiglione auricolare. Le opzioni per la gestione della microtia includono quanto segue:

- La microtia può essere riparata utilizzando la cartilagine delle costole del paziente. Questa procedura deve essere eseguita prima dell'intervento sull'orecchio medio.
- La microtia può essere riparata utilizzando un impianto sintetico, spesso realizzato in polietilene ad alta densità. Questa procedura dovrebbe essere eseguita dopo un intervento chirurgico all'orecchio medio.
- È possibile applicare una protesi all'orecchio prima o dopo la chirurgia dell'orecchio medio.

Se le ossa dell'orecchio medio sono immobili o assenti, può essere eseguita una procedura chirurgica chiamata ricostruzione della catena ossiculare per sostituire l'ossicolo difettoso o mancante con una protesi. Le protesi sono tipicamente realizzate in osso artificiale, titanio o altri materiali compositi biocompatibili. La chirurgia può essere eseguita utilizzando l'anestesia locale e la sedazione o l'anestesia generale e in genere richiede da una a tre ore. Se il condotto uditivo è assente o molto stretto, può essere ricostruito con una procedura chirurgica chiamata canalplastica. Durante questa procedura, l'otologo utilizza un trapano otologico per rimuovere l'osso, aprendo o allargando così il condotto uditivo e liberando gli ossicini. Per ripristinare l'udito, il chirurgo costruisce una membrana timpanica utilizzando un pezzo di tessuto connettivo. Quindi il timpano ricostruito e l'osso del condotto uditivo vengono accuratamente rivestiti con un innesto di pelle molto sottile chiamato innesto di pelle a spessore parziale. L'apertura esterna del condotto uditivo, chiamata meato, viene allargata e il bordo esterno dell'innesto cutaneo viene erogato attraverso il meato e suturato alla pelle nativa del padiglione auricolare. Le complicanze associate alla chirurgia dell'orecchio sono rare ma possono includere:

- Ulteriore perdita dell'udito o nessun miglioramento dell'udito (in meno del 10-20% degli interventi chirurgici). La sordità totale è estremamente rara.
- Lesione al nervo facciale che attraversa l'orecchio, che può causare paralisi facciale. Questo è estremamente raro. I chirurghi dovrebbero utilizzare un dispositivo per monitorare il nervo facciale durante la chirurgia dell'orecchio per ridurre al minimo questo rischio.
- Alterata percezione del gusto sul lato della lingua, che può durare per un paio di anni/mesi.
- Vertigini post-operatori persistenti o ronzio nelle orecchie, entrambi abbastanza rari.
- Restenosi del condotto uditivo, che richiede un intervento chirurgico aggiuntivo.

Sommario

La perdita dell'udito congenita e / o le malformazioni del timpano e dell'orecchio medio sono comunemente associate all'anemia di Fanconi (AF) rispetto a quanto riportato in precedenza, sebbene la perdita dell'udito sia tipicamente lieve e conduttiva. Tutti i pazienti con AF devono essere sottoposti a un esame completo dell'orecchio e a una valutazione audiologica da parte di un otorinolaringoiatra e di un audiologo rispettivamente. Preferibilmente, questi fornitori di servizi medici dovrebbero avere familiarità con l'AF. I problemi di udito che sono spesso correlati all'AF possono essere trattati con successo con un'amplificazione appropriata e/o una correzione chirurgica.

Il Fanconi Anemia Research Fund riconosce i seguenti contributi degli autori alla 5a edizione:

H. Jeffrey Kim, MD *

Kalejaiye Adedoyin, MD

Carmen C. Brewer, PhD

Bradley Kesser, MD

Kelly King, PhD

Carter van Waes, MD

Karen L. Wilber, AuD

Christopher Zalewski, PhD

* *Presidente del comitato di sezione*

Riferimenti:

1. Giampietro, P.F., et al., *The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anemia Registry*. Pediatrics, 1993. 91(6): p. 1116-20.
2. Santos, F., S.H. Selesnick, and R.A. Glasgold, *Otologic manifestations of Fanconi anemia*. Otol Neurotol, 2002. 23(6): p. 873-5.
3. Vale, M.J., et al., *Audiologic abnormalities of Fanconi anaemia*. Acta Otolaryngol, 2008. 128(9): p. 992-6.
4. Kalejaiye, A., et al., *Otologic manifestations of Fanconi anemia and other inherited bone marrow failure syndromes*. Pediatr Blood Cancer, 2016. 63(12): p. 2139-45.
5. Verheij, E., et al., *Hearing loss and speech perception in noise difficulties in Fanconi anemia*. Laryngoscope, 2017. 127(10): p. 2358-61.
6. Yoshinaga-Itano, C., et al., *Outcomes of children with mild bilateral and unilateral hearing loss*. Seminars in Hearing, 2008. 29: p. 196-211.
7. American Academy of Pediatrics, J.C.o.I.H., *Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs*. Pediatrics, 2007. 120(4): p. 898-921.
8. Suhasini, A.N. and R.M. Brosh, Jr., *DNA helicases associated with genetic instability, cancer, and aging*. Adv Exp Med Biol, 2013. 767: p. 123-44.

9. Bess, F.H., J. Dodd-Murphy, and R.A. Parker, *Children with minimal sensorineural hearing loss: prevalence, educational performance, and functional status*. Ear Hear, 1998. 19(5): p. 339-54.
10. Bess, F.H. and A.M. Tharpe, *Unilateral hearing impairment in children*. Pediatrics, 1984. 74(2): p. 206-16.
11. Tharpe, A.M., *Unilateral and mild bilateral hearing loss in children: past and current perspectives*. Trends Amplif, 2008. 12(1): p. 7-15.
12. Yoshinaga-Itano, C., et al., *Language of early- and later-identified children with hearing loss*. Pediatrics, 1998. 102(5): p. 1161-71.
13. *Americans with Disabilities Act of 1990*. 1990, U.S. Statutes at Large. p. 327-78.
14. The Individuals with Disabilities Education Act 1997, S.717, 105th Congress. (1997).
15. *Rehabilitation Act of 1973*. 1973, U.S. Statutes at Large. p. 335-94.
16. Tjellstrom, A., B. Hakansson, and G. Granstrom, *Bone-anchored hearing aids: current status in adults and children*. Otolaryngol Clin North Am, 2001. 34(2): p. 337-64.
17. Krueger, W.W., et al., *Preliminary ossiculoplasty results using the Kurz titanium prostheses*. Otol Neurotol, 2002. 23(6): p. 836-9.

Capitolo 12 - Cura clinica delle anomalie della mano e del braccio nell'anemia di Fanconi

Introduzione

Circa la metà di tutti i bambini con anemia di Fanconi (AF) presenta anomalie scheletriche, la maggior parte (~ 70%) delle quali colpisce gli arti superiori. Le anomalie più comuni degli arti superiori interessano il pollice e il radio. I bambini con queste anomalie potrebbero avere un pollice, un radio o entrambi accorciati o assenti, a causa della crescita incompleta. Potrebbe essere necessaria una terapia o un intervento chirurgico per massimizzare la funzione e l'aspetto delle mani e delle braccia del bambino. Nel momento in cui la maggior parte dei pazienti affetti da AF raggiunge l'età adulta, ha completato tutti gli interventi chirurgici alla mano necessari e non richiederà un follow-up regolare con il proprio chirurgo; tuttavia, si raccomanda una valutazione occasionale per verificare eventuali problemi in via di sviluppo. Sfortunatamente, molte strutture pediatriche non trattano adulti con problemi pediatrici. Pertanto, i pazienti dovrebbero chiedere al loro chirurgo pediatrico della mano di raccomandare un medico che si prende cura di anomalie della mano e degli arti superiori simili negli adulti. Questo capitolo descriverà cinque preoccupazioni comuni relative alla mano e al braccio nei pazienti con AF:

- Pollice sottosviluppato, mancante o duplicato
- Radio accorciato o mancante
- Avambraccio accorciato e ricurvo
- Una mano che si sviluppa perpendicolarmente all'avambraccio
- Movimento alterato del polso, delle dita e del gomito

Non esistono procedure di trattamento standardizzate per le anomalie congenite della mano e del braccio; i trattamenti devono essere personalizzati per ogni bambino e famiglia. Il processo decisionale è multifattoriale e richiede la partecipazione della famiglia, del team di medici e di un terapeuta occupazionale.

Valutazione iniziale

I bambini nati con anomalie degli arti devono essere indirizzati a uno specialista degli arti superiori entro i primi mesi di vita. Questo medico deve essere competente nella diagnosi e nella gestione delle anomalie congenite degli arti. Idealmente, un bambino con anemia di Fanconi (AF) dovrebbe essere indirizzato a un chirurgo della mano e dell'arto superiore specializzato in pediatria. Molti bambini con anomalie degli arti superiori richiedono una terapia fisica o occupazionale, che può iniziare dopo

la valutazione iniziale. Un terapeuta può aiutare ad allungare e rafforzare l'arto interessato, fabbricare stecche e fornire dispositivi che massimizzano l'indipendenza del paziente. Man mano che i bambini crescono e iniziano a svolgere attività fisiche sempre più complesse, molti genitori temeranno che la disabilità del loro bambino possa peggiorare, ma in realtà le attività dei loro figli potrebbero semplicemente richiedere forza e destrezza aggiuntive. Un terapeuta fisico o occupazionale può offrire dispositivi o tecniche adattative per aiutare il bambino a svolgere questi compiti. La valutazione degli arti si verifica spesso prima che a un paziente venga diagnosticata l'AF. Poiché il radio si sviluppa contemporaneamente a molti sistemi di organi, il medico deve valutare l'intero corpo del paziente. Inoltre, il deficit radiale è associato a numerose sindromi, sottolineando ulteriormente la necessità di un'indagine approfondita (Tabella 1). Molti bambini con associazione VACTERL hanno sintomi simili a quelli dei bambini con AF, un dilemma diagnostico che può essere risolto con un test sulla struttura cromosomica (vedi Capitolo 2). Alcuni pazienti con VACTERL-H hanno effettivamente AF e una combinazione di anomalie radiali e renali è un indizio importante in questa diagnosi [1]. La precisa indicazione clinica per il test AF nei bambini con anomalie degli arti è ancora in evoluzione; tuttavia, ogni bambino con anomalie isolate del pollice o della mano o con deficit del radio dovrebbe essere sottoposto a test per l'AF (vedi Capitolo 2).

Tabella 1. Sindromi e condizioni di salute associate a carenza radiale.

Sindromi o condizioni di salute	Caratteristiche
Sindrome di Holt-Oram	Difetti cardiaci, in particolare difetti dei setti cardiaci
Sindrome del radio assente (TAR) da trombocitopenia	• Trombocitopenia presente alla nascita • Può richiedere trasfusioni di sangue e può migliorare nel tempo • I pollici sono presenti nel TAR e possono avere una forma anormale
Associazione VACTERL (discusso anche nel capitolo 2)	Anomalie vertebrali Atresia anale Anomalie cardiache Fistola tracheoesofagea Atresia esofagea Difetti renali Displasia radiale Anomalie degli arti inferiori
Anemia di Fanconi	• Anemia aplastica che di solito si sviluppa nella prima decade di vita • I pollici sono spesso assenti se i raggi sono assenti
Sindrome di CHARGE	Coloboma dell'occhio Difetti cardiaci Atresia delle coane nasali Ritardo della crescita e / o dello sviluppo Anomalie genitali e / o urinarie Anomalie dell'orecchio e sordità

Anomalie del pollice

Nei pazienti con anemia di Fanconi (AF), i pollici possono essere sottosviluppati o completamente assenti. I tipi più comuni di anomalie del pollice che si verificano nei bambini con AF sono stati classificati in cinque tipi di ipoplasia a seconda del grado di sottosviluppo [2]:

Carenza di tipo I.

Nella carenza di tipo I, il pollice del bambino è leggermente più piccolo del normale, ma sono presenti tutte le strutture del pollice (comprese le ossa, i muscoli, i legamenti, i tendini e le articolazioni). Questa lieve carenza può non essere riconosciuta e diagnosticata fino a tarda età, quando le attività quotidiane come abbottonarsi una camicia o allacciarsi le scarpe diventano più difficili.

Carenza di tipo II

Il deficit di tipo II è caratterizzato da un restringimento dello spazio tra il pollice e l'indice, assenza del muscolo tenare alla base del pollice ed instabilità dell'articolazione metacarpo-falangea al centro del pollice (Figura 1A e B).

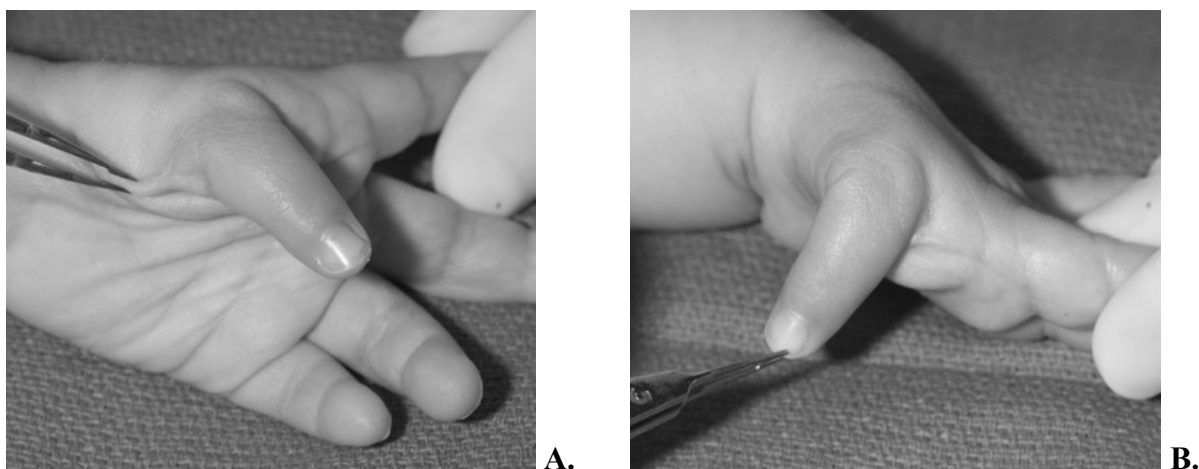


Figura 1. Un bambino di due anni con ipoplasia del pollice di tipo II. A) Muscoli tenari assenti; B) Spazio web ristretto dell'indice del pollice con instabilità dell'articolazione metacarpo-falangea. *Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

Carenza di tipo III

Un bambino con deficit di Tipo III possiede le stesse caratteristiche di un deficit di Tipo II, co ulteriori anomalie scheletriche, muscolari e tendinee. Queste anomalie di solito coinvolgono i tendini che sorgono all'interno dell'avambraccio e viaggiano nel pollice. Le anomalie di tipo III sono suddivise in tipi III-A e III-B a seconda della presenza o dell'assenza, rispettivamente, di un'articolazione carpometacarpale stabile alla base del pollice.

Distinzione tra deficit del pollice di tipo III-A e tipo III-B

La differenziazione clinica tra Tipo III-A e Tipo III-B può essere difficile. Il modo in cui il bambino usa il pollice spesso aiuta a discriminare tra questi tipi. Le deficienze del pollice di tipo III-B producono un pollice instabile che non sarà incorporato nei movimenti di pizzicamento e presa; piuttosto, il bambino imparerà a pizzicare e afferrare tra l'indice e il dito lungo e l'indice tenderà a ruotare dal palmo verso la posizione del pollice. La differenziazione è ulteriormente complicata dalla ritardata maturazione delle ossa alla base del pollice; queste ossa (come il trapezio) non si ossificano né diventano visibili ai raggi X fino a 4-6 anni di età. Tecniche di *imaging* avanzate come la risonanza magnetica (MRI) possono rivelare l'entità dello sviluppo delle ossa e della cartilagine; tuttavia, i bambini piccoli richiedono l'anestesia generale durante la risonanza magnetica. L'imaging ecografico si mostra promettente come strumento per definire l'anatomia del trapezio senza la necessità di anestesia. Anche un metacarpo del pollice che si assottiglia ai raggi X è indicativo di un'articolazione carpometacarpale instabile.

Carenza di tipo IV

Il deficit di tipo IV, noto come *pouce flottant* (pollice flottante) o dito residuo, è privo di ossa e muscoli ed è costituito principalmente da pelle e tessuti molli (Figura 2).



Figura 2. Un bambino di un anno con ipoplasia del pollice di tipo IV grave (noto anche come "pouce flottant" o pollice flottante). Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

Carenza di tipo V.

L'ipoplasia da deficit di tipo V è evidenziata dalla completa assenza del pollice (Figura 3).



Figura 3. Un bambino di 18 mesi con ipoplasia di tipo V e completa assenza del pollice. Fonte: *Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

Le classificazioni del pollice possono guidare le raccomandazioni sul trattamento come mostrato nella Tabella 2 [3-5]. Il grado di ipoplasia e carenza varia tra i bambini con AF. Di conseguenza, le raccomandazioni sul trattamento dipendono dalla gravità dell'anomalia.

Tabella 2. Classificazione del deficit di pollice e paradigma di trattamento.

Tipo	Risultati	Trattamento
I	Minore ipoplasia generalizzata	Nessun trattamento
II	Assenza di muscoli tenari intrinseci Primo restringimento dello spazio web Insufficienza del legamento collaterale ulnare (UCL)	Ricostruzione UCL a rilascio web di prima plastica contrastante
III	Risultati simili al tipo II E: Anomalie estrinseche di muscoli e tendini Carenza scheletrica Articolazione carpometacarpale stabile (CMC) (sottotipo III-A) Articolazione CMC instabile (sottotipo III-B)	Ricostruzione (per sottotipo III-A) Pollicizzazione (per sottotipo III-B)
IV	Pollice fluttuante	Pollicizzazione
V	Pollice assente	Pollicizzazione

Trattamenti per pollice ipoplastico, galleggiante e assente

Un pollice leggermente più piccolo del normale (Tipo I) non necessita di ricostruzione chirurgica. I pollici di tipo II e III-A possono essere ricostruiti; tuttavia, è necessario affrontare più aspetti durante l'intervento chirurgico per massimizzare la funzione del pollice (Figure da 4A a C):

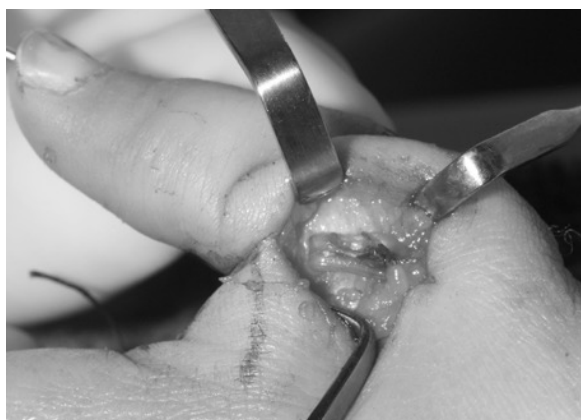
- La tenuta nello spazio può essere rilasciata utilizzando lembi della pelle per aumentare lo spazio tra il pollice e l'indice (Figura 4A).
- La carenza muscolare può essere trattata trasferendo il tendine e/o il muscolo dall'anulare o dal dito lungo al pollice. Il trasferimento del tendine migliora il movimento attivo e la funzione del pollice e ha un effetto trascurabile sul dito donatore (Figura 4B).
- L'instabilità dell'articolazione metacarpo-falangea può essere migliorata ricostruendo i legamenti utilizzando innesti di tendini ai legamenti collaterali ulnari e / o radiali alla base del pollice (Figura 4C). In casi di grave instabilità, la fusione dell'articolazione può essere l'opzione migliore per fornire un pollice stabile per una presa salda.



A.



B.



C.

Figura 4. La ricostruzione del pollice per i tipi II e III-A richiede che il chirurgo affronti tutti gli elementi carenti. A) Z-plastica dello spazio web ristretto dell'indice del pollice; B) Trasferimento tendineo per superare la carenza di muscoli tenari; C) Ricostruzione del legamento per stabilizzare l'instabilità dell'articolazione metacarpo-falangea. Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

La principale distinzione tra un pollice che può essere ricostruito chirurgicamente e un pollice che richiede l'amputazione è la presenza o l'assenza di una base stabile (ad es. Un'articolazione carpometacarica). Un pollice senza un'articolazione carpometacarpale stabile (Tipi III-B, IV e V) non può essere ricostruito e deve essere rimosso. L'esame clinico e la radiografia mostreranno carenze marcate (Figure 5 e 6).



Figura 5. Una radiografia di un bambino di due anni rivela un metacarpo del pollice che si assottiglia fino a un punto, indicativo di un'articolazione carpometacarpale instabile. *Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*



Figura 6. Un bambino di cinque anni con ipoplasia bilaterale del pollice. Lo spazio web lungo l'indice destro si è allargato e l'indice è ruotato fuori dal palmo. *Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

Inoltre, i pollici di tipo III-B e IV non sono funzionali e il bambino non userà il pollice per pizzicare o afferrare. La decisione di rimuovere un pollice ipoplastico senza una base stabile è spesso un processo difficile per genitori e tutori. Le discussioni con il chirurgo e le conversazioni con le famiglie che hanno preso decisioni simili spesso sono utili ai genitori incaricati di prendere questa decisione per il loro bambino. Dopo la rimozione di un pollice ipoplastico, la creazione di un pollice opponibile è fondamentale per la presa e la manipolazione degli oggetti. La procedura preferita è la pollicizzazione, che comporta lo spostamento del dito indice e dei suoi nervi, arterie, tendini e muscoli nella posizione del pollice. La pollicizzazione richiede una tecnica chirurgica meticolosa perché il dito indice deve essere accorciato, ruotato e ricostruito in modo che abbia l'aspetto e la funzione di un pollice (Figura 7). Il chirurgo dovrebbe avere esperienza con questa procedura. Questa procedura viene generalmente eseguita quando il bambino ha un'età compresa tra i 6 ei 24 mesi, a seconda dello stato di salute del bambino, del grado di carenza dell'avambraccio e delle preferenze del chirurgo [2, 3]. Anche la salute medica generale di un bambino con AF dovrebbe essere presa in considerazione prima dell'intervento, soprattutto se la conta ematica del bambino diminuisce nel tempo. La chirurgia può essere eseguita in sicurezza nei pazienti con una conta piastrinica superiore a 80.000. In realtà, i genitori non dovrebbero sentirsi spinti a prendere una decisione immediata sull'intervento chirurgico per il loro bambino. Alcuni bambini subiscono un intervento chirurgico di successo durante l'adolescenza, sebbene l'accettazione di un cambiamento nell'aspetto e nella composizione della loro mano possa essere più difficile.



Figura 7. La pollicizzazione del dito indice richiede un'attenta tecnica chirurgica per dare l'aspetto e la funzione di un pollice. Fonte: *Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

Il risultato della pollicizzazione è direttamente correlato allo stato del dito indice prima dell'intervento chirurgico. Un dito indice mobile può fornire stabilità per la presa e mobilità per un pizzico sottile, mentre un dito indice rigido fornirà un pollice stabile per una presa grossolana, ma sarà improbabile una presa fine (Figura 8). È stato dimostrato che buoni risultati subito dopo la pollicizzazione persistono nell'età adulta [6, 7].



A.



B.

Figura 8. Lo stato di un bambino di due anni dopo la pollicizzazione di un dito indice sinistro mobile. A) Pollice utilizzato per afferrare oggetti di grandi dimensioni; B) Pollice mobile incorporato in un pizzico sottile. *Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

Altre anomalie del pollice

Sebbene l'ipoplasia sia l'anomalia del pollice più comune nei bambini con AF, sono state segnalate altre anomalie. Ad esempio, il pollice può possedere un osso in più (un'anomalia denominata pollice trifalangeo) o può essere duplicato (una condizione chiamata polidattilia pre-assiale). L'esatta prevalenza di queste rare anomalie non è nota.

Pollice trifalangeo

Un pollice trifalangeo ha una falange extra che può variare in dimensioni e forma (Figura 9). L'allineamento e la lunghezza di questo tipo di pollice devono essere monitorati durante la crescita. Una falange extra piccola e di forma normale può essere trattata senza intervento chirurgico; tuttavia, una piccola falange a forma di cuneo può far curvare il pollice durante la crescita e il trattamento è raccomandato. Un piccolo osso a forma di cuneo può essere rimosso chirurgicamente e i legamenti delle ossa rimanenti possono essere ricostruiti per formare un'articolazione funzionale. Una grande falange a forma di cuneo che fa curvare il pollice e diventare eccessivamente lungo non deve essere rimossa perché l'instabilità articolare è comune dopo l'intervento chirurgico. Un'opzione migliore consiste nel rimuovere solo la parte a forma di cuneo della falange anormale e fondere il resto con un osso del pollice adiacente. Questa procedura riallinea il pollice, accorcia il pollice allungato ed elimina l'articolazione extra.



A.



B.

Figura 9. Bambino di otto anni con i pollici trifalangei. A) Aspetto clinico con lieve angolazione; B) I raggi X mostrano una falange extra di forma triangolare che causa l'angolazione. *Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

Polidattilia pre-assiale

La polidattilia pre-assiale, o duplicazione del pollice, consiste in una mano che ha più di un pollice. I pollici possono essere parziali e apparire fusi insieme, oppure possono essere completi e separati l'uno dall'altro. Le duplicazioni del pollice sono state classificate in vari tipi a seconda del grado di replicazione scheletrica (Tabella 3) [8, 9]. Il trattamento richiede il recupero di porzioni di ciascuna struttura duplicata, inclusi ossa, unghie, tendini, legamenti, articolazioni, nervi e vasi sanguigni, per costruire un pollice correttamente allineato e funzionale (Figura 10) [10]. Questa procedura non è sempre semplice e richiede un attento processo decisionale intraoperatorio. I tessuti molli del pollice amputato, inclusi la pelle, l'unghia, i legamenti e i muscoli, dovrebbero essere usati per rafforzare il pollice rimanente. La superficie articolare dell'articolazione può richiedere il riallineamento tramite osteotomia e la modifica tramite la rasatura della cartilagine per ottimizzare la funzione del pollice. Indipendentemente dal trattamento, il pollice ricostruito può essere più piccolo rispetto a un pollice normale e di solito mancherà di movimento.

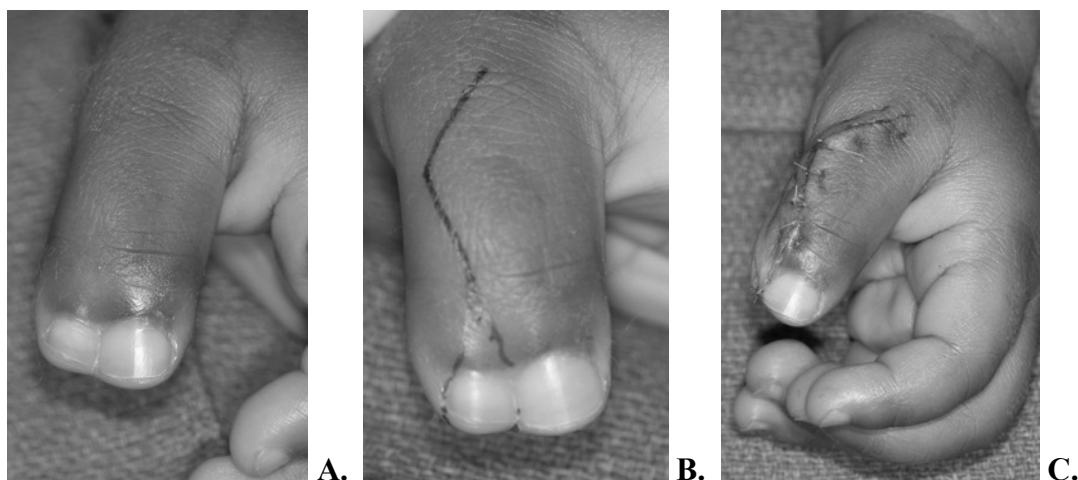


Figura 10. Un bambino di un anno con un pollice sinistro duplicato. A) Presentazione clinica; B) Incisione cutanea progettata per incorporare parti del componente eliminato; C) Ricostruzione chirurgica utilizzando i tessuti molli del pollice cancellato per aumentare le dimensioni e la circonferenza del pollice trattenuto. *Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

Tabella 3. Classificazione dei pollici duplicati.

Typo	Elementi duplicati
I	Falange distale bifida (una duplicazione parziale dell'osso sulla punta del pollice)
II	Falange distale duplicata (una duplicazione completa dell'osso sulla punta del pollice)
III	Falange prossimale bifida (una duplicazione parziale dell'osso al centro del pollice)
IV	Falange prossimale duplicata * (una duplicazione completa dell'osso al centro del pollice)
V	Falange metacarpale bifida (una duplicazione parziale dell'osso che collega il pollice al polso)
VI	Falange metacarpale duplicata (una duplicazione completa dell'osso che collega il pollice al polso)
VII	Componente trifalangeo (una duplicazione del pollice con uno o entrambi i pollici con una falange o un osso extra)

** Il tipo più comune di pollice duplicato. Modificato dal riferimento [9].*

Carenza radiale

La carenza radiale è una condizione scheletrica in cui il radio si sviluppa in modo anormale. Il radio può essere leggermente inferiore alla media o del tutto assente. La gravità del deficit radiale è variabile e può essere determinata mediante radiografie ed esame clinico. Il deficit radiale è classificato come segue [11, 12]:

- **Carenze di tipo 0 e 1.** Queste sono le forme più lievi e sono caratterizzate da un accorciamento minimo o nullo del radio e da una curvatura trascurabile nell'ulna. La mano può essere leggermente inclinata verso l'interno verso il lato del pollice, una condizione nota come deviazione radiale del polso e può essere presente una sostanziale ipoplasia del pollice che richiede un trattamento.
- **Carenza di tipo 2.** Questa carenza è caratterizzata da un radio di piccole dimensioni che presenta anomalie nella cartilagine di accrescimento (la regione dell'osso responsabile dell'allungamento dell'osso) e da una moderata deviazione radiale del polso.

- **Carenza di tipo 3.** Ciò comporta una parziale assenza del radio, che più comunemente colpisce l'estremità dell'osso più vicina al polso, e una grave deviazione radiale del polso.
- **Carenza di tipo 4.** Nel tipo più comune di deficit radiale, caratterizzato da una completa assenza del radio, la mano tende a svilupparsi perpendicolarmente all'avambraccio (Figura 11A e B). Nei bambini con AF, una completa assenza del radio si verifica tipicamente in combinazione con un pollice assente.

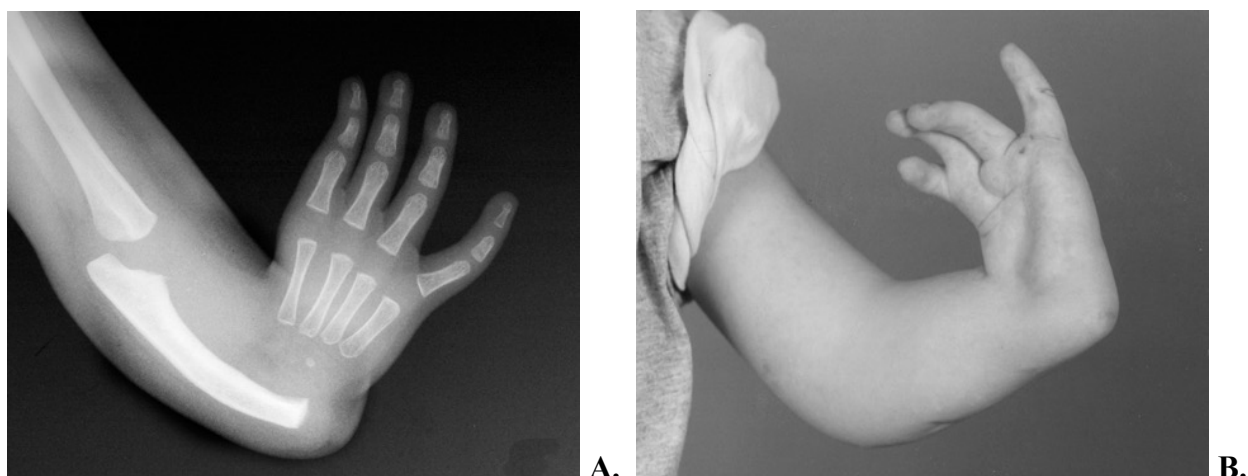


Figura 11. Un bambino di due anni con completa assenza del radio (Tipo 4). A) La radiografia rivela la completa assenza del raggio; B) Mano con una relazione perpendicolare con l'avambraccio. *Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

La maturazione del radio richiede più tempo del solito nei pazienti con deficit radiale; pertanto, la differenziazione tra assenza totale e parziale (Tipi 3 e 4) non può essere determinata fino a quando il bambino ha circa tre anni di età. I diversi tipi di deficit radiali sono stati classificati in uno schema che include le altre anomalie degli arti superiori associate a deficit radiali, comprese le anomalie del pollice, del carpo e dell'avambraccio (Tabella 4).

Table 4. Classification of radial longitudinal deficiency.

Tipo	Pollice	Carp	Radio distale	Radio prossimale
N	Ipoplastico o assente	Normale	Normale	Normale
0	Ipoplastico o assente	Assenza, ipoplasia o coalizione	Normale	Normale, sinostosi radioulnare o lussazione congenita della testa radiale
1	Ipoplastico o assente	Assenza, ipoplasia o coalizione	> 2 mm più corto dell'ulna	Normale, sinostosi radioulnare o lussazione congenita della testa radiale
2	Ipoplastico o assente	Assenza, ipoplasia o coalizione	Ipoplasia	Ipoplasia
3	Ipoplastico o assente	Assenza, ipoplasia o coalizione	Physis assente	Ipoplasia variabile
4	Ipoplastico o assente	Assenza, ipoplasia o coalizione	Assente	Assente

Modificato dai riferimenti [11] and [12].

Conseguenze funzionali della carenza radiale

L'esito del deficit radiale dipende dalla gravità dell'anomalia. In un paziente con un deficit di Tipo 4, l'omero può essere più corto del previsto e il gomito potrebbe non piegarsi correttamente. Inoltre, l'avambraccio sarà sempre accorciato perché l'ulna è circa il 60% della lunghezza normale alla nascita e rimane corta anche dopo che lo scheletro è completamente cresciuto e maturato [13]. Anche l'ulna sarà ispessita e spesso curva verso il radio assente. In caso di assenza parziale o totale del radio, l'avambraccio non sarà in grado di ruotare, sebbene una certa rotazione possa avvenire attraverso il polso o le ossa carpali. Il polso può essere spostato verso il radio carente, una condizione nota come deviazione radiale. Le ossa carpali subiranno un ritardo nella loro crescita e lo scafoide e il trapezio spesso sono assenti o ipoplastici. L'indice e il medio possono essere rigidi e snelli e possono avere un movimento limitato, mentre l'anulare e il mignolo sono meno colpiti e spesso hanno un movimento migliore. L'arteria e il nervo radiale sono spesso assenti, sebbene il nervo ulnare e l'arteria siano normali [13]. Un nervo mediano ingrandito sostituisce il nervo radiale assente e comunica con il suo ramo del nervo dorsale, che è posizionato nella piega tra il polso e l'avambraccio, per fornire la sensazione al lato del pollice della mano. È fondamentale che i chirurghi siano consapevoli della posizione del ramo dorsale quando operano lungo il lato del pollice del polso.

Considerazioni sul trattamento della carenza radiale

Gli obiettivi fondamentali del trattamento sono correggere la deviazione radiale del polso per bilanciare il polso e l'avambraccio mantenendo la libertà di movimento per il polso e le dita. Il trattamento dovrebbe anche mirare a promuovere la crescita o l'allungamento dell'avambraccio e migliorare la funzione generale del braccio. Un radio leggermente accorciato (carenze di tipo 0 e 1) richiede allungamenti ripetuti e occasionalmente richiede un trasferimento del tendine per bilanciare il polso. Questi trattamenti sono relativamente semplici. L'assenza parziale o completa del radio è più comune (Tipi 2, 3 e 4) ed è del tutto più difficile da trattare perché il polso si è spostato verso il lato del pollice, accorciando un avambraccio già sottodimensionato, posizionando il flessore dell'avambraccio e tendini estensori con un'angolazione scomoda e che producono deficit funzionali. I bambini che hanno deficit radiale unilaterale possono essere in grado di compensare eventuali deficit funzionali usando il loro arto non affetto e, quindi, hanno un grado complessivo di danno funzionale inferiore rispetto ai bambini che hanno deficit radiale bilaterale. Anche le anomalie delle dita e del pollice, se presenti, richiedono considerazione durante la formulazione di un piano di trattamento, poiché le dita rigide e un pollice difettoso ostacoleranno ulteriormente la capacità di pizzicare e afferrare.

Trattamenti non chirurgici per carenza radiale

Il trattamento iniziale per un radio assente dovrebbe iniziare subito dopo la nascita e consiste nello stiramento dei tessuti molli, inclusi tendini, legamenti, pelle e muscoli. Questo trattamento viene in genere eseguito da un terapista fisico o occupazionale e dal *caregiver*. Il terapista deve avere esperienza negli interventi clinici pediatrici per la mano. Lo stretching dovrebbe essere eseguito ad ogni cambio di pannolino ed è una parte importante del piano di trattamento generale. Una stecca può aiutare a mantenere la mano in un allineamento dritto e impedire che la mano si sviluppi perpendicolarmente all'avambraccio; tuttavia, la fabbricazione di una stecca è difficile in un neonato con un avambraccio accorciato perché le stecche tendono a cadere dal braccio. Pertanto, questo trattamento viene solitamente posticipato fino a quando l'avambraccio è abbastanza lungo da ospitare una stecca. A volte, la mano si svilupperà in posizione perpendicolare nonostante i trattamenti di stretching e splinting.

Trattamento chirurgico per carenza radiale

Il trattamento chirurgico per le carenze di tipo 2, 3 e 4 prevede il movimento e il centraggio del polso sull'estremità dell'ulna, che è l'unico osso sostanziale rimasto nell'avambraccio. Questa procedura è nota come "centralizzazione" o "radializzazione" a seconda della posizione esatta in cui è posizionato il polso e rimane il trattamento standard per il riallineamento del polso [14, 15]. La centralizzazione comporta il rilascio e la riorganizzazione dei muscoli tesi e dei tendini del polso e il posizionamento della mano sull'estremità dell'ulna (Figura 12).



Figura 12. La centralizzazione chirurgica richiede il posizionamento del polso sopra l'ulna per riallineare il carpo sull'ulna distale. Fonte: *Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

Un'estremità di un tendine funzionante viene quindi spostata dal suo sito di attacco originale al polso per riequilibrare le forze che agiscono sul polso, una procedura nota come trasferimento del tendine. Se l'ulna ha un angolo di 30 gradi o più, deve essere raddrizzata tramite una procedura chiamata osteotomia a cuneo al momento dell'intervento. Una volta completato l'intervento, il polso è tenuto in posizione da un filo robusto (Figura 13), che può essere rimosso 8-12 settimane dopo l'intervento, anche se alcuni chirurghi preferiscono lasciare il filo in posizione il più a lungo possibile. Una volta rimosso il filo, utilizzare una stecca per almeno 4-6 settimane. La stecca può essere rimossa per gli esercizi di terapia fisica, ma la maggior parte dei chirurghi consiglia di indossarla durante il sonno fino a quando il bambino non ha smesso di crescere.



Figura 13. La centralizzazione viene mantenuta posizionando un cavo robusto sul polso. *Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

La centralizzazione in genere viene eseguita quando il bambino raggiunge circa un anno di età. La correzione iniziale è spesso impressionante; tuttavia, i risultati sono imprevedibili e, sfortunatamente, le recidive e le complicazioni sono comuni. Inoltre, non tutti i bambini sono candidati alla centralizzazione. Il *caregiver* e il chirurgo devono ricordare che "la funzione ha la meglio sulla forma" e molti bambini funzionano abbastanza bene nonostante abbiano un polso deviato. Questi bambini hanno tipicamente un mignolo mobile e agile insieme a un dito indice rigido, e sono maggiormente in grado di pizzicare e afferrare usando il palmo e le dita sul bordo esterno della mano, noto come modello di presa ulnare. Raddrizzare il polso, quindi, sposterebbe il bordo esterno e le dita verso il basso e impedirebbe al bambino di avvicinarsi a oggetti con questo lato della mano. Pertanto, il raddrizzamento può essere dannoso per la funzione generale e l'indipendenza del bambino. Nel tentativo di mantenere il movimento e ottenere una correzione parziale della deviazione radiale, un chirurgo può trovare utile utilizzare un rilascio dei tessuti molli e un lembo cutaneo per evitare di entrare nell'articolazione e compromettere la crescita e il movimento [16]. Sono stati riportati alti tassi di soddisfazione e punteggi di funzionalità anche se l'avambraccio è rimasto angolato dopo l'intervento chirurgico. Questa tecnica prevede un lembo bilobato per trasporre il tessuto molle in eccesso dal lato ulnare al lato radiale del polso (Figura 14). Tutte le fasce sottostanti vengono rilasciate e i flessori del polso con una forza deviante puramente radiale vengono tagliati o trasferiti. L'articolazione ulnocarpale non viene aperta e non viene eseguita una centralizzazione formale. L'osteotomia ulnare concomitante viene eseguita se l'angolazione supera i 30 gradi.



A.



B.

Figura 14. Rilascio dei tessuti molli e procedura del lembo cutaneo. A) Design del lembo bilobato per trasporre la pelle dorsale al lato radiale del polso e l'eccessiva pelle del lato ulnare al dorso del polso per una dermodesi aggiunta; B) Inserimento e chiusura del lembo dopo la trasposizione dei lembi dorsali e ulnari. *Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

Controindicazioni alla chirurgia

Le deformità lievi con supporto adeguato alla mano (Tipo 0 o 1) non richiedono un intervento chirurgico. La chirurgia inoltre non è consigliata per i bambini con limitata capacità di piegare il gomito. In questi bambini, la deviazione radiale del polso consente alla mano di raggiungere la bocca e il raddrizzamento del polso comprometterebbe compiti importanti come mangiare e raggiungere il viso.

Trattamenti alternativi per deviazioni radiali ricorrenti

Nei casi più gravi, la deviazione radiale non può essere raddrizzata e sono necessarie misure alternative. Le opzioni chirurgiche includono la rimozione di una parte delle ossa del polso tramite una procedura chiamata carpectomia, la rasatura di parte dell'osso dall'estremità del polso dell'ulna o l'applicazione di un dispositivo chiamato fissatore esterno prima della centralizzazione. Un fissatore esterno allunga i tessuti molli (inclusi tendini, legamenti, pelle e muscoli) prima della centralizzazione

e facilita la correzione della deviazione radiale [17-19]. Il fissatore può essere unilaterale con perni o multiplanare ad anello con fili (Figura 15).

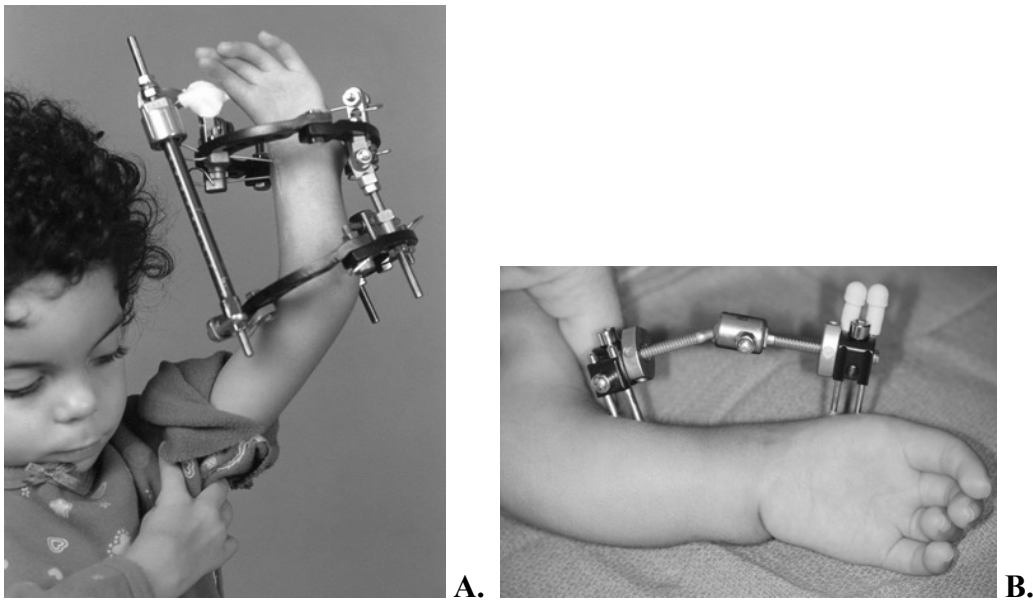


Figura 15. Il deficit radiale con deformità rigida viene trattato con una distrazione preliminare dei tessuti molli. A) Dispositivo uniplanare lungo il lato radiale dell'avambraccio; **B)** Dispositivo multiplanare per un controllo aggiuntivo della mano e dell'avambraccio. *Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

Sono state proposte numerose altre modifiche tecniche per mantenere l'allineamento della posizione del polso. Questi includono l'eccessiva correzione della deviazione della radiazione, i trasferimenti del tendine per correggere l'allineamento, la fissazione prolungata del filo dopo la centralizzazione (lasciando il filo in posizione per più delle tipiche 8-12 settimane) e il trasferimento microvascolare libero della punta. La correzione eccessiva della deviazione radiale richiede che la mano del paziente sia posizionata leggermente decentrata nella deviazione ulnare per aiutare a prevenire il ripetersi della deviazione radiale. Il trasferimento microvascolare libero delle dita comporta il trapianto di una delle seconde dita (senza pelle ma con arterie e vene intatte) sul lato del pollice per fornire ulteriore supporto (Figura 16). Uno studio dei risultati di questa procedura durante un periodo di 8 anni ha rivelato che i pazienti tendevano ad avere un migliore movimento del polso e una recidiva limitata [20]. Tuttavia, si tratta di un'operazione tecnicamente impegnativa e le complicazioni sono comuni.

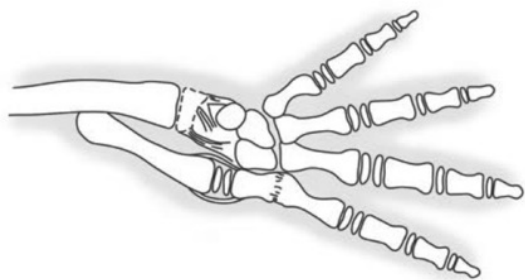


Figura 16. Schema di trasferimento della punta libera per supportare il lato radiale del polso. La falange prossimale del dito del piede è fusa alla base del secondo metacarpo e il metatarso prossimale fissato al lato dell'ulna distale. *Ristampato con autorizzazione [21].*

Risultati del trattamento per la correzione della deviazione radiale

Sfortunatamente, nessun singolo metodo di trattamento corregge in modo coerente e permanente la deviazione radiale, bilancia il polso e consente la crescita continua dell'avambraccio [14, 15]. La recidiva può rivelarsi frustrante per il bambino, il genitore e il chirurgo (Figura 17). Mantenere il polso all'estremità dell'ulna senza sacrificare la mobilità dello stesso o arrestare la crescita dell'avambraccio rimane un compito arduo. Molti fattori contribuiscono alla recidiva, inclusa l'incapacità di ottenere una correzione completa durante l'intervento chirurgico, il rilascio inadeguato della tensione nei tessuti molli e il mancato equilibrio delle forze che agiscono sul polso. La fissazione prolungata del filo e l'uso di una stecca possono aiutare a ridurre al minimo le recidive. In alcuni bambini, c'è una tendenza naturale per l'avambraccio e la mano accorciati a deviare in direzione radiale per portare la mano alla bocca. Fortunatamente, la recidiva non è sempre associata a una perdita di funzionalità. Sebbene i pazienti con grave deviazione radiale possano avere limitazioni nel movimento e nella forza, studi a lungo termine hanno scoperto che funzionano in modo indipendente e partecipano a un numero elevato di attività che è paragonabile a bambini con deformità meno gravi [22-25].



Figura 17. Un bambino di 11 anni con deviazione radiale ricorrente a seguito della centralizzazione da neonato.

Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

Uno studio del 2017 ha esaminato i risultati a lungo termine del trattamento chirurgico o non chirurgico di bambini con deficit radiale [26]. I pazienti non chirurgici presentavano la deviazione e l'angolazione dell'avambraccio più radiali. Il rilascio dei tessuti molli e il lembo bilobato hanno ridotto la deviazione radiale senza causare l'arresto fisico e mantenendo un buon movimento del polso. La fissazione esterna e la successiva centralizzazione o radializzazione hanno ottenuto la migliore correzione angolare, ma hanno comportato una diminuzione del movimento del polso e una riduzione della lunghezza dell'ulna. Il trasferimento microvascolare della punta che collegava l'ulna distale al carpo ha prodotto il miglior movimento pur mantenendo una buona lunghezza ulnare. La gestione delle deformità ricorrenti deve essere personalizzata per ogni paziente e le specificità della sua deformità. Allo stesso modo, l'indicazione per l'allungamento dell'avambraccio per superare il problema intrinseco di un avambraccio accorciato deve ancora essere delineata. La chirurgia di allungamento viene proposta a pazienti e famiglie interessati a correggere la deformità e disposti a rispettare una lunga e faticosa guarigione. La procedura, chiamata distrazione osteogenica, comporta l'induzione della nuova crescita ossea, tipicamente tirando l'osso in modo controllato utilizzando un fissatore esterno (Figura 18). L'allungamento è una forma sofisticata di trattamento che introduce ulteriori complicazioni come l'infezione nei siti di inserzione del fissatore esterno, frattura dell'osso rigenerato e rigidità delle dita. Queste complicazioni devono essere discusse prima dell'intervento chirurgico. L'allungamento dell'avambraccio è laborioso e può richiedere che il dispositivo rimanga

in posizione per lunghi periodi di tempo, a volte fino a un anno. In generale, i bambini con accorciamento unilaterale dell'avambraccio tendono a essere infastiditi dall'asimmetria tra gli avambracci e richiedono l'allungamento più spesso dei bambini con avambracci accorciati bilateralmente, che hanno simmetria tra le braccia. Infine, in alcuni casi si può prendere in considerazione la fusione dell'articolazione tra il polso e l'ulna per mantenere il polso dritto [27]. La fusione del polso si traduce in un polso dritto e permanentemente rigido. Prima di questa procedura è obbligatoria un'attenta valutazione dell'uso della mano e del movimento compensatorio. Una valutazione funzionale da parte di un fisioterapista è un prezioso strumento preoperatorio. È necessario adottare misure meticolose per garantire che la fusione del polso non porti alla perdita di funzionalità.



Figura 18. Allungamento bilaterale dell'avambraccio mediante fissatore esterno. Fonte: *Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

Sommario

Le anomalie scheletriche degli arti superiori come il pollice e le deficienze radiali sono comuni nei pazienti con anemia di Fanconi (AF). La valutazione delle anomalie scheletriche in genere precede la diagnosi di AF e può essere utilizzata come criterio per un'ulteriore valutazione durante la diagnosi della malattia. Le deficienze ipoplastiche del pollice da lievi a gravi possono richiedere un intervento chirurgico a seconda della gravità dell'anomalia e di altri fattori specifici del paziente. Le deficienze radiali sono variabili e caratterizzate da un raggio che può essere inferiore alla media o del tutto assente. Il trattamento per le anomalie radiali varia dallo stiramento dei tessuti molli per i casi lievi all'intervento chirurgico per i casi più gravi. Gli obiettivi del trattamento sono correggere la deviazione radiale promuovendo l'allungamento dell'avambraccio e migliorando la funzione generale

del braccio. Il trattamento per le anomalie radiali, indipendentemente dalla modalità utilizzata, potrebbe non essere permanente ed è possibile la recidiva.

Il Fanconi Anemia Research Fund riconosce i seguenti contributi degli autori alla 5a edizione:

Scott H. Kozin, MD *

Roger Cornwall, MD

Ann Van Heest, MD

* *Presidente del Comitato Capitolare*

Riferimenti:

1. Alter, B.P. and P.S. Rosenberg, *VACTERL-H association and Fanconi anemia*. Mol Syndromol, 2013. 4(1-2): p. 87-93.
2. Lister, G., *Reconstruction of the hypoplastic thumb*. Clin Orthop Relat Res, 1985(195): p. 52-65.
3. Kozin, S.H., et al., *Index finger pollicization for congenital aplasia or hypoplasia of the thumb*. J Hand Surg Am, 1992. 17(5): p. 880-4.
4. Manske, P.R., H.R. McCarroll, Jr., and M. James, *Type III-A hypoplastic thumb*. J Hand Surg Am, 1995. 20(2): p. 246-53.
5. Graham, T.J. and D.S. Louis, *A comprehensive approach to surgical management of the type IIIA hypoplastic thumb*. J Hand Surg Am, 1998. 23(1): p. 3-13.
6. Clark, D.I., J. Chell, and T.R. Davis, *Pollicisation of the index finger. A 27-year follow-up study*. J Bone Joint Surg Br, 1998. 80(4): p. 631-5.
7. Kozin, S.H., *Pollicization: the concept, technical details, and outcome*. Clin Orthop Surg, 2012. 4(1): p. 18-35.
8. Cohen, M.S., *Thumb duplication*. Hand Clin, 1998. 14(1): p. 17-27.
9. Wassel, H.D., *The results of surgery for polydactyly of the thumb. A review*. Clin Orthop Relat Res, 1969. 64: p. 175-93.
10. Dobyns, J.H., P.R. Lipscomb, and W.P. Cooney, *Management of thumb duplication*. Clin Orthop Relat Res, 1985. 195: p. 26-44.

11. James, M.A., H.R. McCarroll, Jr., and P.R. Manske, *The spectrum of radial longitudinal deficiency: a modified classification*. J Hand Surg Am, 1999. 24(6): p. 1145-55.
12. Bayne, L.G. and M.S. Klug, *Long-term review of the surgical treatment of radial deficiencies*. J Hand Surg Am, 1987. 12(2): p. 169-79.
13. Heikel, H.V., *Aplasia and hypoplasia of the radius: studies on 64 cases and on epiphyseal transplantation in rabbits with the imitated defect*. Acta Orthop Scand Suppl, 1959. 39: p. 1- 155.
14. Bora, F.W., Jr., et al., *Radial club-hand deformity. Long-term follow-up*. J Bone Joint Surg Am, 1981. 63(5): p. 741-5.
15. Damore, E., et al., *The recurrence of deformity after surgical centralization for radial clubhand*. J Hand Surg Am, 2000. 25(4): p. 745-51.
16. Vuillermin, C., et al., *Soft tissue release and bilobed flap for severe radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Am, 2015. 40(5): p. 894-9.
17. Goldfarb, C.A., et al., *Soft-tissue distraction with a ring external fixator before centralization for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Am, 2006. 31(6): p. 952-9.
18. Nanchahal, J. and M.A. Tonkin, *Pre-operative distraction lengthening for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Br, 1996. 21(1): p. 103-7.
19. Taghinia, A.H., A.A. Al-Sheikh, and J. Upton, *Preoperative soft-tissue distraction for radial longitudinal deficiency: an analysis of indications and outcomes*. Plast Reconstr Surg, 2007. 120(5): p. 1305-12; discussion 1313-4.
20. Vilkki, S.K., *Distraction and microvascular epiphysis transfer for radial club hand*. J Hand Surg Br, 1998. 23(4): p. 445-52.
21. Kozin, S.H., *Congenital Anomalies. Hand Surgery Update*, ed. T.E. Trumble and J.E. Budoff. 2007: American Society for Surgery of the Hand.
22. Goldfarb, C.A., et al., *Functional outcome after centralization for radius dysplasia*. J Hand Surg Am, 2002. 27(1): p. 118-24.
23. Holtslag, I., et al., *Long-term functional outcome of patients with longitudinal radial deficiency: cross-sectional evaluation of function, activity and participation*. Disabil Rehabil, 2013. 35(16): p. 1401-7.
24. Dana, C., et al., *Recurrence of radial bowing after soft tissue distraction and subsequent radialization for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Am, 2012. 37(10): p. 2082-7.
25. Kotwal, P.P., M.K. Varshney, and A. Soral, *Comparison of surgical treatment and nonoperative management for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Eur Vol, 2012. 37(2): p. 161-9.
26. Murphy, G.R.F., et al., *Correction of "wrist" deformity in radial dysplasia: A systematic review and meta-analysis*. J Bone Joint Surg Am, 2017. 99(24): p. 2120-26.

27. Pike, J.M., et al., *Ulnocarpal epiphyseal arthrodesis for recurrent deformity after centralization for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Am, 2010. 35(11): p. 1755-61.
28. Bradbury, E., *Psychological issues for children and their parents.*, in *Congenital Malformations of the Hand and Forearm*, D. Buck-Gramcko, Editor. 1998, Churchill Livingstone: London. p. 48-56.

Capitolo 13 - Breve guida all'assistenza clinica per pazienti con anemia di Fanconi

Introduzione

Questo capitolo è una breve guida clinica che vuole essere un compendio delle informazioni fornite in tutti gli altri capitoli. Non è esaustivo e non dovrebbe sostituire la lettura di informazioni più complete. Molti dei test e delle procedure menzionati in questo capitolo non saranno appropriati per ogni singolo paziente, né questa breve guida presenta un elenco esaustivo di possibili test o trattamenti a cui ogni paziente AF potrebbe o dovrebbe sottoporsi. Piuttosto, dovrebbe essere utilizzato a discrezione del medico del paziente e dovrebbe essere adattato alle esigenze del singolo paziente e della sua famiglia.

La breve guida copre le seguenti aree:

- Diagnosi di AF
- Assistenza clinica generale
- Insufficienza del midollo osseo e trapianto di cellule ematopoietiche
- Salute riproduttiva e cancro ginecologico
- Prevenzione, diagnosi e trattamento del cancro della testa e del collo
- Il paziente adulto con AF e transizione all'assistenza clinica

Diagnosi di anemia di Fanconi

Quanto segue dovrebbe essere utilizzato come criterio per eseguire test diagnostici per l'anemia di Fanconi (AF) (vedere Capitolo 2):

- Tutti i bambini con più anomalie anatomiche, in particolare quelle raggruppati con l'acronimo PHENOS (*Skin Pigmentation, Small Head, Small Eyes, Nervous system, Otology e Short stature*) e quelli descritti nel VACTERL-H (*Vertebral, Anal, Cardiac, Fistola tracheo-esofagea, atresia esofagea, associazione renale, arto superiore e idrocefalo*).
- Tutti i bambini e gli adulti con anemia aplastica.
- Tutti i pazienti con un aggiunta 3q sulla valutazione citogenetica.
- Tutti i fratelli e le sorelle di pazienti con AF, indipendentemente dal fatto che mostrino segni fisici o sintomi, devono essere testati per escludere FA e per determinare se sono abbinati donatori fratelli per trapianto di cellule ematopoietiche (HCT).
- Giovani adulti che si presentano in età atipiche per tumori maligni specifici, incluso carcinoma a cellule squamose (SCC) della testa e del collo o della regione anogenitale.
- Individui con tossicità eccessiva dopo il trattamento con chemioterapici comunemente usati per trattare la leucemia mieloide o tumori come quello della testa, del collo o SCC anogenitale.

Test di laboratorio per l'anemia di Fanconi

I medici che sospettano che un paziente possa avere AF devono indirizzare lo stesso a un ematologo e/o genetista clinico o consulente genetico che può organizzare un test diagnostico (vedere il Capitolo 2 per le linee guida complete sui test). Chiunque sospetti di avere FA dovrebbe essere testato utilizzando un test di rottura del cromosoma di diepoxybutane (DEB) o mitomicina C (MMC) dei linfociti del sangue. Il test DEB/MMC deve essere eseguito presso un laboratorio clinicamente certificato con esperienza nei test diagnostici AF. Se i risultati dei test diagnostici dei linfociti del sangue sono negativi, non sono necessari ulteriori test, a meno che non vi sia un forte sospetto clinico. Se il risultato è negativo o ambiguo, i fibroblasti cutanei possono essere utilizzati per ulteriori test di rottura cromosomica. Inoltre, possono essere eseguiti test molecolari per altre instabilità cromosomiche o sindromi di riparazione del DNA. Se il test di rottura cromosomica è positivo, è necessario eseguire un pannello genetico AF mirato e un'analisi di delezione/duplicazione. Se i risultati di questo test sono negativi, è possibile eseguire il sequenziamento dell'intero esoma o dell'intero genoma.

Assistenza clinica generale

L'anemia di Fanconi (AF) porta a numerose complicazioni corporee che richiedono specifici approcci di cura clinica. Questa sezione fornisce una panoramica delle linee guida per il monitoraggio e il trattamento dei sistemi corporei trattati nei capitoli di questa guida.

Assistenza audiologica

I pazienti con AF dovrebbero essere esaminati da un otorinolaringoiatra al momento della diagnosi per valutare la possibile perdita dell'udito o anomalie strutturali dei timpani e/o delle ossa dell'orecchio medio. Se il paziente presenta anomalie strutturali, l'otorinolaringoiatra può considerare un possibile intervento chirurgico per migliorare l'udito (vedi Capitolo 11). Un audiologo dovrebbe valutare il paziente al momento della diagnosi per determinare se un sistema di amplificazione sarebbe utile se la perdita dell'udito è documentata. Questi sistemi possono essere utilizzati per bambini a partire dai 4 mesi. L'audiologo può aiutare la famiglia a organizzare la terapia del linguaggio e, se necessario, dovrebbe anche contattare il distretto scolastico del paziente per chiedere informazioni sui servizi di intervento precoce. Se un paziente con AF riceve farmaci potenzialmente ototossici (cioè che possono danneggiare l'udito), come alcuni antibiotici per via endovenosa e / o farmaci chemioterapici utilizzati durante il trapianto di cellule ematopoietiche (HCT), la funzione uditiva del paziente deve essere monitorata con audiogrammi seriali.

Cura dermatologica

I pazienti con nevi sospetti o altre lesioni cutanee anormali devono essere esaminati da un dermatologo (vedere il Capitolo 8). Tutti i pazienti con AF dovrebbero limitare l'esposizione al sole e indossare la protezione solare per ridurre il rischio di cancro della pelle. I pazienti post-HCT devono limitare l'esposizione al sole per ridurre il rischio di malattia cutanea cronica del trapianto contro l'ospite.

Cura endocrina

Molti bambini e adulti con AF hanno problemi endocrini, inclusi deficit di ormone della crescita, ipotiroidismo, ritardo puberale o diabete (vedere il Capitolo 10). Per garantire un'assistenza ottimale, il paziente deve consultare un endocrinologo o un endocrinologo pediatrico. Alla diagnosi e ogni anno, ogni paziente con AF dovrebbe ricevere una valutazione endocrina di base completa per monitorare quanto segue:

- **Crescita.** Le cause nutrizionali e mediche di una scarsa crescita dovrebbero essere identificate il prima possibile per un trattamento ottimale. La crescita nei bambini con AF dovrebbe essere seguita clinicamente. L'altezza, determinata su uno stadiometro, dovrebbe essere tracciata su un grafico di crescita almeno una volta all'anno.
- **Pubertà.** L'inizio della pubertà, che è spesso ritardato negli individui con AF, dovrebbe essere valutato da esami fisici almeno annuali per valutare lo stadio e la progressione. Dopo i 12 anni, le concentrazioni di ormoni puberali devono essere ottenute almeno ogni due anni secondo necessità per valutare la progressione puberale.
- **Tolleranza al glucosio.** Un test di tolleranza al glucosio orale di 2 ore (OGTT) con i livelli di insulina deve essere ottenuto e ripetuto come determinato dall'endocrinologo.
- **Dieta ed esercizio fisico.** Tutte le persone con diagnosi di AF dovrebbero impegnarsi in un regolare esercizio fisico e consumare una dieta salutare che fornisce calorie adeguate e segue le linee guida *dell'American Diabetes Association*. I dolci concentrati dovrebbero essere evitati.

Cura gastrointestinale

I pazienti con problemi gastrointestinali o epatici dovrebbero essere visti da un gastroenterologo. Un certo numero di pazienti con AF presenta sintomi gastrointestinali, come scarsa assunzione orale, nausea, dolore addominale e/o diarrea con conseguente ritardo della crescita. Questi problemi possono influenzare la nutrizione e/o la qualità della vita nei pazienti con AF. Il medico deve chiedere al paziente e alla famiglia informazioni sui sintomi gastrointestinali durante le visite cliniche di routine, poiché i pazienti spesso non rivelano queste preoccupazioni volontariamente (vedere il

Capitolo 9). Anche le complicanze epatiche degli androgeni sono una preoccupazione nei pazienti con AF. Gli enzimi epatici devono essere monitorati ogni 3-6 mesi nei pazienti che ricevono androgeni e si raccomanda un'ecografia epatica ogni 6-12 mesi.

Anomalie della mano e del braccio

I pazienti con anomalie della mano o del braccio devono essere valutati al momento della diagnosi da un chirurgo ortopedico con esperienza specifica in anomalie congenite degli arti. È molto importante che il chirurgo sia in possesso di un certificato di qualifica aggiuntiva in chirurgia della mano. Il rinvio precoce del paziente a uno specialista ortopedico degli arti superiori è importante per ottenere il miglior risultato funzionale ed estetico possibile per le anomalie del braccio e del pollice che sono comuni nell'AF.

Igiene orale

Tutti i pazienti con AF dovrebbero sottoporsi a regolari visite odontoiatriche almeno ogni sei mesi da un dentista esperto nei rischi di carcinoma a cellule squamose della testa e del collo. L'esame dovrebbe includere uno screening approfondito per un possibile cancro orale. Le radiografie dentali digitali forniscono un'esposizione limitata alle radiazioni e possono essere necessarie per monitorare la presenza di carie e diagnosticare malattie gengivali e ossee che non possono essere rilevate mediante ispezione visiva. Tuttavia, poiché i pazienti con AF hanno una maggiore sensibilità alle radiazioni, l'uso di radiografie dentali dovrebbe essere limitato il più possibile. Altre procedure odontoiatriche (ad esempio, apparecchi ortodontici) dovrebbero essere discusse con l'ematologo AF. L'insufficienza del midollo osseo (BMF) contribuisce a significativi problemi di salute orale, incluso l'aumento di infezioni batteriche, virali e fungine. La cura orale è essenziale per il trattamento e la gestione delle complicanze orali per i pazienti con AF sia pre che post-HCT. I pazienti con AF non devono sottoporsi a pulizia dentale, estrazione o altre procedure invasive dopo HCT fino a quando il sistema immunitario non si è ristabilito. Se è necessaria un'assistenza urgente, può essere necessaria un'assistenza di supporto (vedere il Capitolo 6).

Polifarmacia

I pazienti con AF spesso assumono contemporaneamente diversi farmaci da prescrizione nel corso della loro vita. Il coinvolgimento di più subspecialisti introduce il rischio che i farmaci prescritti da un medico interagiscano negativamente con quelli prescritti da un altro o che l'uso di farmaci senza prescrizione possa interagire negativamente con i farmaci prescritti. È estremamente importante che tutti i subspecialisti comunichino con il medico di base o l'ematologo per coordinare le cure. Il

paziente deve condividere tutti i farmaci da prescrizione e non soggetti a prescrizione, gli integratori alimentari e gli agenti omeopatici utilizzati con il medico di base e gli specialisti.

Salute scheletrica

Il trapianto di cellule ematopoietiche può aumentare il rischio di osteoporosi/osteopenia per qualsiasi paziente indipendentemente dalla diagnosi sottostante. La raccomandazione pre-trapianto per i pazienti affetti da AF è di ottenere uno screening della densità ossea (scansione DXA) all'età di 14 anni, con follow-up se necessario. Per i pazienti che hanno subito un trapianto, una scansione DXA dovrebbe essere ottenuta un anno dopo il trapianto, con monitoraggio continuo se necessario. Indipendentemente dal trapianto, la menopausa precoce è un fattore ad alto rischio per la riduzione della massa ossea e gli esperti ginecologici che trattano pazienti di sesso femminile adulte con AF raccomandano un attento monitoraggio della salute delle ossa. Il trattamento a lungo termine con corticosteroidi aumenta anche il rischio di osteoporosi/osteopenia nei pazienti sia maschi che femmine con AF.

Insufficienza del midollo osseo

La maggior parte dei pazienti con anemia di Fanconi (AF) svilupperà insufficienza midollare (BMF); tuttavia, l'età di esordio può essere molto variabile, anche tra i fratelli affetti. L'assenza di BMF, tuttavia, non esclude la diagnosi di AF. Tutti i pazienti con AF devono essere monitorati da un ematologo con esperienza in AF, indipendentemente dal fatto che il paziente abbia un coinvolgimento del midollo osseo. Il Capitolo 3 fornisce una panoramica dettagliata per il monitoraggio clinico della BMF nei pazienti con AF.

Trapianto di cellule ematopoietiche

Il trapianto di cellule ematopoietiche (HCT) è attualmente l'unica terapia disponibile per curare i pazienti con AF da aplasia midollare e prevenire la progressione verso la sindrome mielodisplastica (MDS) o la leucemia mieloide acuta (AML).

Precauzioni pre-trapianto per pazienti con anemia di Fanconi

La diagnosi di AF deve essere confermata prima di procedere all'HCT. Il donatore, se correlato al paziente, deve essere sottoposto a test per escludere la possibilità di AF. Il medico dovrebbe dedicare tutto il tempo necessario per discutere le opzioni di gravidanza con il paziente e la famiglia prima dell'HCT, poiché la procedura potrebbe influire sulla fertilità futura.

Dopo la cura del trapianto

La Tabella 2 nel Capitolo 3 fornisce un programma completo degli esami di follow-up a lungo termine necessari per i pazienti con AF dopo HCT. I piani di assistenza a lungo termine dovrebbero essere adattati alle esigenze specifiche di ogni singolo paziente con AF sotto la supervisione di un team di assistenza a lungo termine composto dal medico HCT, dall'ematologo primario e da un team multidisciplinare di specialisti. Devono essere monitorate le prime complicanze, come la malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD), il fallimento del trapianto, la tossicità degli organi e le infezioni. Devono essere monitorati enzimi epatici anormali e conta ematica. Anche il test per i virus dovrebbe essere eseguito nella fase iniziale. Le complicanze tardive devono essere monitorate e includono GvHD cronica, tossicità d'organo (cardiaca, polmonare, renale), endocrinopatie (diabete, ipotiroidismo, disfunzione gonadica, ritardo della crescita), osteoporosi, necrosi avascolare, infertilità e cancro. La maggior parte dei centri di trapianto si aspetta che i pazienti rimangano vicino alla struttura per un minimo di 100 giorni, durante i quali il paziente è a più alto rischio di sviluppare complicanze immunologiche (cioè rigetto del trapianto, GvHD e infezioni opportunistiche) associate all'HCT. I pazienti con AF dovrebbero essere sottoposti a screening per la ricostituzione immunitaria un anno dopo HCT. Il medico di base dovrebbe discutere i tempi esatti delle immunizzazioni con il medico responsabile del trapianto del paziente. Tutti i pazienti e i loro familiari dovrebbero ricevere la formulazione intramuscolare del vaccino antinfluenzale su base annuale. Dopo HCT, l'ematologo del paziente determinerà la frequenza con cui sono necessari l'emocromo e gli esami del midollo osseo (vedere il Capitolo 3).

Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta

I pazienti con AF sono ad alto rischio di sviluppare MDS e AML e devono essere monitorati attentamente per valutare la possibile insorgenza. L'esame del midollo osseo seriale e l'analisi citogenetica devono essere eseguiti annualmente nei pazienti che non sono stati sottoposti a HCT per identificare l'evoluzione clonale in MDS o AML. Non esiste una terapia standard per i pazienti AF con MDS o AML. Le opzioni di trattamento includono HCT con o senza precedente chemioterapia di induzione.

Trapianto di cellule ematopoietiche in pazienti adulti con anemia di Fanconi

Nei pazienti con AF, l'HCT produce i migliori risultati se eseguito nella prima decade di vita e prima della comparsa di neoplasie mieloidi, tumori solidi o trasfusioni. Sempre più spesso, tuttavia, i pazienti adulti con AF sono sottoposti a trapianto, reso possibile da progressi come regimi di

citoriduzione a intensità ridotta e metodi di deplezione delle cellule T progettati per diminuire l'incidenza di GvHD. Ad oggi, non ci sono studi pubblicati sul trapianto di AF negli adulti; tuttavia, i dati stanno lentamente diventando disponibili.

Salute riproduttiva

Le pazienti di sesso femminile con AF possono sperimentare una varietà di problemi ginecologici, tra cui anomalie strutturali, pubertà ritardata, diminuzione della fertilità, menopausa precoce e un alto rischio di carcinoma a cellule squamose (SCC) del tratto genitale inferiore, che include cervicale, vaginale, vulvare, e tumori anali. I pazienti maschi con AF possono presentare numerose anomalie strutturali del sistema riproduttivo e un numero di spermatozoi estremamente basso che influiscono sulla fertilità.

Cancro ginecologico

Sono essenziali la prevenzione, la sorveglianza e il trattamento adeguati del SCC anogenitale nelle pazienti di sesso femminile con AF. A partire dall'età di 13 anni, le pazienti di sesso femminile con AF dovrebbero sottoporsi a esami annuali da un ginecologo per l'ispezione visiva dei genitali esterni. Una volta sessualmente attive, o all'età di 18 anni, le pazienti con AF dovrebbero ricevere esami ginecologici annuali completi con test citologico cervicale. Gli esperti clinici raccomandano lo screening per il cancro ginecologico ogni 6-12 mesi perché le lesioni intraepiteliali squamose (SIL) possono progredire rapidamente in cancro. Pap test anali e anosopia possono essere presi in considerazione nelle pazienti di sesso femminile con AF che hanno una malattia vulvare. Come per la popolazione generale, la colposcopia è appropriata nel contesto di citologia anormale o lesioni sospette rilevate all'esame. Le lesioni sospette del tratto genitale dovrebbero essere sottoposte a biopsia. Le pazienti di sesso femminile con diagnosi di SCC anogenitale devono essere indirizzate immediatamente a un ginecologo oncologo. Il rinvio precoce può consentire il trattamento chirurgico del cancro, evitando così i rischi associati alla chemioterapia o alle radiazioni per i pazienti con AF (vedere il Capitolo 7 per le linee guida complete sul cancro ginecologico).

Vaccinazione contro il papillomavirus umano

Si raccomanda che i pazienti con AF seguano le attuali linee guida dei Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie, che raccomandano la vaccinazione HPV di routine sia per le donne che per gli uomini. Il vaccino attualmente disponibile protegge dall'acquisizione dei nove tipi di HPV che sono più comunemente associati al cancro cervicale, vaginale e vulvare e alle verruche genitali. Idealmente, il vaccino dovrebbe essere somministrato prima che il paziente sia

esposto all'HPV attraverso il sesso orale o il rapporto sessuale. Si raccomanda che i pazienti con AF siano vaccinati a partire dall'età di 9 anni. Indipendentemente dalla precedente vaccinazione contro l'HPV, i pazienti con AF devono essere vaccinati dopo il trapianto di cellule ematopoietiche (HCT), quando ritenuto appropriato (vedere il Capitolo 7).

Insufficienza ovarica primaria

L'insufficienza ovarica primaria (POI) è comune nelle pazienti di sesso femminile con AF. È caratterizzata da uno spettro di bassa riserva ovarica, diminuzione della funzione ovarica, ridotta fertilità e carenza di estrogeni. Si raccomanda che le pazienti di sesso femminile con AF siano trattate con pillole contraccettive orali (se la paziente è sessualmente attiva e non si desidera una gravidanza) o con una terapia ormonale postmenopausale, che consiste in dosi da basse a fisiologiche di estrogeni e progestinici. Entrambi gli approcci sono superiori a nessuna terapia per quanto riguarda gli effetti sulle ossa e altri aspetti della salute.

Fertilità e gravidanza

Sono state riportate gravidanze in pazienti di sesso femminile con AF, sia in quelle trattate con HCT che in quelle che non lo erano. I medici dovrebbero discutere le opzioni per la gravidanza con le pazienti con AF prima dell'HCT, poiché il trapianto potrebbe influenzare ulteriormente la fertilità futura del paziente. La paziente non deve assumere androgeni durante la gravidanza. Sebbene la gravidanza per le donne con AF che non sono state trapiantate non sia pericolosa per la vita, è comunque probabile che avrà un impatto sull'insorgenza o sulla gravità dell'insufficienza del midollo osseo, richiedendo una sorveglianza intensificata. La gravidanza deve essere considerata ad alto rischio e deve essere co-gestita da uno specialista in medicina materno/fetale e da un ematologo. Si sono verificate gravidanze dopo HCT, ma sono rare.

Menopausa

Le pazienti di sesso femminile con AF di solito sperimentano una menopausa precoce. Pertanto, il medico dovrebbe considerare il rischio di condizioni post-menopausali come l'osteoporosi, malattie cardiovascolari, cancro al seno e la gestione delle vampate di calore utilizzando la terapia ormonale.

Screening del cancro al seno

Cinque dei geni implicati nell'anemia di Fanconi (FA) sono geni di suscettibilità al cancro al seno: FANCD1 / BRCA2, FANCF / BRIP1, FANCN / PALB2, FANCO / RAD51C e FANCS / BRCA1. Tuttavia, il rischio di cancro al seno per le persone con AF che ospitano varianti in questi geni o in altri geni AF non è stato stabilito; pertanto, sono necessarie ulteriori ricerche per sviluppare linee guida per lo screening del cancro al seno per pazienti di sesso femminile con AF (indipendentemente dalla loro variante specifica di AF). Non è chiaro se le attuali raccomandazioni sullo screening mammografico per i portatori si applichino anche agli individui con AF, poiché i pazienti con AF hanno un'elevata sensibilità all'esposizione alle radiazioni a causa dei loro difetti genetici sottostanti nella riparazione del DNA. I rischi a lungo termine dell'esposizione alle radiazioni devono essere valutati rispetto ai vantaggi della diagnosi precoce.

Problemi riproduttivi in pazienti maschi con anemia di Fanconi

Le anomalie dello sviluppo del tratto genitale sono più frequenti nei pazienti maschi con AF rispetto alla popolazione generale. Molti pazienti maschi con AF possono avere i seguenti problemi riproduttivi:

- Pubertà ritardata
- Testicoli ritenuti e ipospadia, una condizione in cui l'uretra si apre sulla parte inferiore del pene
- Testicoli piccoli per età e stato puberale, che molto probabilmente riflettono una riduzione del Sertoli, massa cellulare e spermatogenesi
- I testicoli non riescono a scendere
- Bassi livelli di produzione di ormoni sessuali a causa di problemi con la ghiandola dell'ipofisi o l'ipotalamo
- Azoospermia

Carcinoma a cellule squamose della testa e del collo

I pazienti con AF sono ad altissimo rischio di sviluppare il cancro in tenera età, e in particolare il carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC). Pertanto, è essenziale l'attuazione di una sorveglianza precoce e permanente, indipendentemente dal fatto che il paziente abbia subito un trapianto di midollo osseo.

Prevenzione

- Mantenere una buona igiene orale e visitare un dentista e un esperto nel rilevamento del cancro della testa e del collo ogni sei mesi.
- Ridurre al minimo l'esposizione all'alcool alimentare e non utilizzare collutori contenenti alcol.
- Evitare il fumo e l'esposizione al fumo passivo; anche la sigaretta elettrica dovrebbe essere evitata.
- Ricevere la serie di vaccinazioni contro il papillomavirus umano (HPV), a partire dall'età di 9 anni per i pazienti sia maschi che femmine con AF (vedere il Capitolo 7 per le linee guida complete).

Sorveglianza e trattamento

- A partire dall'età di 10 anni, i pazienti con AF dovrebbero essere esaminati ogni sei mesi da un otorinolaringoiatra, chirurgo orale o altro medico esperto nel rilevamento del cancro della testa e del collo e che abbia familiarità con l'AF. L'esame dovrebbe includere un'attenta esplorazione del rinofaringe, dell'orofaringe, dell'ipofaringe e della laringe.
- Le lesioni sospette nel cavo orale devono essere spazzolate immediatamente utilizzando una biopsia con spazzolino. Se le lesioni precancerose o cancerose vengono identificate tramite biopsia con spazzolino, è necessario eseguire una biopsia incisionale per confermare la diagnosi.
- Le lesioni maligne devono essere trattate immediatamente, poiché la cura può essere ottenuta al meglio tramite la rimozione chirurgica precoce. Il trattamento deve essere discusso con un ematologo/oncologo con esperienza in AF.
- È richiesto un monitoraggio aggressivo da parte del chirurgo curante per coloro che sono stati precedentemente trattati per il cancro della testa e del collo.

Pazienti adulti con anemia di Fanconi

L'anemia di Fanconi (AF) non è più una malattia infantile esclusiva. Un maggiore riconoscimento della diversità della malattia, un migliore trapianto di cellule ematopoietiche (HCT), migliori opzioni di cure di supporto e una diagnosi precoce hanno migliorato la probabilità che i pazienti con AF vivranno fino all'età adulta. Si stima ora che circa l'80% dei pazienti con AF sopravvivrà oltre i 18 anni di età [2, 3]. I principali problemi sanitari della popolazione adulta AF sono stati descritti e discussi nei rapporti del database *dell'International Fanconi Anemia Registry*, del *National Institutes of Health* (NIH) basato sul *North American Survey* e del *German Fanconi Anemia Registry* [4-7]. Tuttavia, la popolazione adulta con AF non è stata studiata come sottogruppo di pazienti in nessuno degli studi prospettici pubblicati fino ad oggi. Molti dei principali problemi di salute specifici di questa sottopopolazione di pazienti con AF stanno appena iniziando a essere riconosciuti e valutati.

Sottogruppi di pazienti adulti con anemia di Fanconi

I tre sottogruppi generali di pazienti adulti con AF hanno preoccupazioni comuni e divergenti e spesso richiedono strategie differenti per la gestione e il follow-up. Tutti i pazienti adulti con AF, indipendentemente dal sottogruppo in cui si trovano, sono ad alto rischio di sviluppare carcinoma a cellule squamose della testa e del collo o SCC anogenitale (pazienti di sesso femminile) e richiedono una sorveglianza aggressiva (vedere capitoli 5 e 7). I tre sottogruppi di pazienti adulti con AF sono riassunti come segue:

Pazienti adulti diagnosticati durante l'infanzia che non hanno subito un trapianto

Sebbene alcuni di questi pazienti non abbiano sviluppato insufficienza midollare o neoplasie ematologiche (e potrebbero non farlo nel corso della loro vita), tutti questi pazienti richiedono valutazioni ematologiche programmate. I pazienti di questo gruppo che sviluppano insufficienza midollare da adulti possono richiedere un HCT.

Pazienti adulti diagnosticati durante l'infanzia che hanno subito un trapianto

Questa popolazione è in aumento di numero a causa del maggiore successo di HCT. I problemi principali che questa popolazione deve affrontare sono il follow-up e il trattamento di problemi di FA non ematologici e complicanze a breve e lungo termine dell'HCT, come il trattamento della malattia cronica del trapianto contro l'ospite (GvHD). Questi pazienti affrontano un rischio relativamente basso di recidiva ematologica, per la quale richiedono una valutazione ematologica continua.

Pazienti adulti che vengono diagnosticati in età adulta

Questa è una popolazione piccola ma in crescita a causa del maggiore riconoscimento della diversità della malattia. Almeno il 10% dei pazienti con AF ha 16 anni o più al momento della diagnosi [8]. Occasionalmente, a un adulto viene diagnosticata l'AF quando vengono sottoposti a screening i membri della famiglia di un individuo di nuova diagnosi. Più comunemente, a un adulto viene diagnosticata la FA a causa di una diagnosi di cancro clinicamente atipica o di una risposta anormale alla chemioterapia del cancro o alla radioterapia. Uno studio ha rilevato che in più del 20% dei pazienti con AF che hanno sviluppato tumori solidi, la diagnosi di AF in questi pazienti è stata fatta solo dopo la comparsa del cancro [9]. Molti di questi pazienti sono stati diagnosticati come adulti e molto spesso non presentavano o presentavano anomalie fenotipiche minori e conta ematica normale. Il mosaicismismo può spiegare alcuni dei casi in cui una diagnosi di cancro precede la diagnosi di AF [9].

Passaggio all'assistenza clinica per adulti

Il passaggio dall'assistenza pediatrica a quella orientata agli adulti è una questione importante per i giovani adulti con molte malattie complesse e croniche. Sebbene gli autori non siano a conoscenza di

specifici programmi di transizione per giovani adulti con AF, ci sono ampie prove a sostegno dei benefici di un processo di transizione anticipato e coordinato [10-12] che è delineato come segue:

- Questa transizione deve essere vista come un processo, non come un trasferimento brusco di servizi.
- Le transizioni di successo sono spesso iniziate durante la tarda adolescenza, e accompagnate da un'educazione della famiglia e del paziente sulla futura transizione [11, 12].
- I tempi di transizione dovrebbero essere personalizzati e non dipendenti dall'età.
- Gli specialisti dell'AF pediatrica possono rimanere coinvolti nelle decisioni sulla cura del paziente a lungo termine, soprattutto per quanto riguarda lo screening e il trattamento dei tumori secondari.
- I pazienti trapiantati in centri più grandi possono essere seguiti in cliniche per i sopravvissuti a lungo termine dove le esigenze sanitarie sono affrontate da un team multidisciplinare.

Creazione di un piano di assistenza clinica per adulti

Il piano di assistenza clinica per adulti dovrebbe includere la sorveglianza e il trattamento di tutti gli aspetti dell'AF, inclusi:

- Controlli sanitari e benessere preventivi.
- Valutazione ematologica continua dei pazienti che non hanno subito un HCT.
- Continuazione di una rigorosa prevenzione e sorveglianza del cancro, in particolare della testa e collo e SCC anogenitale.
- Screening per malattie vascolari e cardiache dopo HCT.
- Screening per condizioni correlate al sistema endocrino, come la funzione tiroidea anormale, diabete mellito, ridotta fertilità e osteoporosi.
- Screening per gli effetti del trattamento che si manifestano più tardi nella vita, come la cataratta.
- Completare tutte le vaccinazioni standard, inclusa la vaccinazione contro il papillomavirus umano a prevenire SCC.
- Consulenze ginecologiche per lo screening e la prevenzione del cancro, per monitorare le mestruazioni e per gestire i problemi di fertilità e menopausa.

Problemi psicosociali nei pazienti adulti con anemia di Fanconi

L'entità dei potenziali problemi psicosociali non è stata valutata negli adulti con AF e dovrebbe essere valutata in futuro in coorti di pazienti. Tuttavia, un recente studio di follow-up su adulti sopravvissuti alla leucemia linfoblastica acuta infantile rivela che questi pazienti hanno sperimentato più menomazioni funzionali nella salute mentale e si sono impegnati in attività limitate rispetto ai loro fratelli [13]. Inoltre, i tassi di matrimonio, diploma di laurea, occupazione e copertura assicurativa sanitaria erano tutti inferiori nei pazienti affetti da AF rispetto ai controlli. Si prevede che gli adulti

con AF possano riscontrare problemi simili. Per questi motivi, il paziente adulto con AF può aver bisogno di un ampio supporto e orientamento professionale, educativo e psicosociale. Anche la *compliance* medica può diventare una sfida, in particolare durante il periodo di transizione. Per le persone a cui viene diagnosticata in età adulta, le ramificazioni della diagnosi sui rapporti consolidati (con i coniugi, i genitori, i datori di lavoro, ecc.) possono essere estreme.

Sommario

La breve guida clinica per i pazienti con AF è una panoramica delle raccomandazioni cliniche fornite in tutti gli altri capitoli di questo libro. Dovrebbe essere usato solo come guida e non intende fornire linee guida cliniche complete per ogni singolo paziente con AF. L'anemia di Fanconi è una malattia eterogenea che colpisce tutti i sistemi corporei. La complessità della malattia richiede un approccio olistico al benessere e al trattamento per ogni paziente. L'assistenza clinica multidisciplinare è essenziale per i pazienti con AF e dovrebbe essere offerta in modo coordinato da un team con esperienza in AF. Ciò è particolarmente importante per i pazienti adulti con AF, che stanno rapidamente diventando la più grande sottopopolazione di pazienti con AF. Gli adulti con AF hanno una serie unica di sfide cliniche che non sono ancora ben comprese. La ricerca su questo sottogruppo è disperatamente necessaria per migliorare la loro assistenza clinica.

Il Fanconi Anemia Research Fund riconosce i seguenti contributi degli autori alla 5a edizione:

Margaret L. MacMillan, MD *

John E. Wagner, MD

Paziente adulto con sezione di anemia di Fanconi:

Eva Guinan, MD *

Farid Boulad, MD

* *Presidente del comitato di sezione*

Riferimenti:

1. Bierings, M., et al., *Transplant results in adults with Fanconi anaemia*. Br J Haematol, 2018. 180(1): p. 100-9.
2. Alter, B.P., et al., *Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up*. Haematologica, 2018. 103(1): p. 30-39.

3. Rosenberg, P.S., H. Tamary, and B.P. Alter, *How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel*. Am J Med Genet A, 2011. 155A(8): p. 1877-83.
4. Butturini, A., et al., *Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study*. Blood, 1994. 84(5): p. 1650-5.
5. Kutler, D.I., et al., *A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR)*. Blood, 2003. 101(4): p. 1249-56.
6. Rosenberg, P.S., B.P. Alter, and W. Ebell, *Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry*. Haematologica, 2008. 93(4): p. 511-7.
7. Rosenberg, P.S., M.H. Greene, and B.P. Alter, *Cancer incidence in persons with Fanconi anemia*. Blood, 2003. 101(3): p. 822-6.
8. Alter, B.P., *Bone marrow failure: a child is not just a small adult (but an adult can have a childhood disease)*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2005: p. 96-103.
9. Alter, B.P., et al., *Fanconi anemia: adult head and neck cancer and hematopoietic mosaicism*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2005. 131(7): p. 635-9.
10. McDonagh, J.E. and D.A. Kelly, *Transitioning care of the pediatric recipient to adult caregivers*. Pediatr Clin North Am, 2003. 50(6): p. 1561-83, xi-xii.
11. McLaughlin, S.E., et al., *Improving transition from pediatric to adult cystic fibrosis care: lessons from a national survey of current practices*. Pediatrics, 2008. 121(5): p. e1160-6.
12. Reiss, J.G., R.W. Gibson, and L.R. Walker, *Health care transition: youth, family, and provider perspectives*. Pediatrics, 2005. 115(1): p. 112-20.
13. Mody, R., et al., *Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Blood, 2008. 111(12): p. 5515-23.

Appendice A: Glossario ed elenco delle abbreviazioni

AA: anemia aplastica. Una condizione che si verifica quando il midollo osseo non riesce a produrre la quantità e il tipo adeguati di cellule del sangue.

ABR: test di risposta evocata al tronco encefalico uditivo. Chiamato anche BAER.

aCGH: ibridazione genomica comparativa di array. Una tecnica di *microarray* in grado di rilevare cambiamenti (perdite o guadagni) nel DNA.

Adenocarcinoma: un tipo di cancro che inizia nelle cellule ghiandolari che producono muco del corpo.

Adenoma epatocellulare: tumore benigno del fegato.

Agnesia: mancato sviluppo di un organo durante lo sviluppo embrionale.

AK: cheratosi attinica. Lesione cutanea precancerosa.

Alfa talassemia minore: una malattia del sangue ereditaria che colpisce la catena alfa dell'emoglobina. L'indicazione minore riflette sintomi lievi.

Alitosi: sgradevole odore di alito.

Alloggio gastrico: il riflesso di accomodamento gastrico consente allo stomaco prossimale di avere un volume gastrico appropriato per accogliere un pasto ingerito.

Alloimmunizzazione: una risposta immunitaria ad antigeni estranei dopo l'esposizione a cellule o tessuti geneticamente diversi.

Allosensibilizzazione: una condizione causata dall'esposizione a un alloantigene che induce le cellule della memoria immunologica.

ALP: fosfatasi alcalina. Un enzima misurato nel sangue che viene utilizzato per rilevare malattie del fegato e delle ossa.

ALT: Alanina aminotransferasi. Un enzima misurato per valutare la funzionalità epatica.

Amenorrea: assenza di mestruazioni.

AMH: ormone anti-mülleriano. Un ormone utilizzato come marker per la riserva ovarica.

AML: leucemia mieloide acuta. Un cancro del sangue e del midollo osseo.

Amniocentesi: una procedura medica in cui il liquido amniotico viene rimosso dall'utero per il test.

ANC: conta assoluta dei neutrofili. Il numero di neutrofili nel sangue. I neutrofili sono cellule immunitarie che combattono le infezioni.

Androgeni: ormoni prodotti nel corpo che stimolano lo sviluppo delle caratteristiche sessuali maschili, come la formazione di testicoli e la produzione di sperma.

Ano imperforato: un difetto fisico in cui l'apertura dell'ano è mancante o bloccata. Nella variante cis: varianti situate insieme sulla stessa copia di un dato gene. Nella variante trans: varianti situate su copie opposte dello stesso gene.

Anomalie clonali: cambiamenti nella struttura o nel numero di cromosomi in alcune cellule del midollo osseo.

Anoscopia: procedura medica utilizzata per identificare anomalie all'interno dell'ano e del retto.

Anticorpi: proteine prodotte dal sangue che attaccano sostanze estranee, come batteri, virus e tessuti estranei che il corpo non riconosce come parte di sé stesso.

Aphthae: ulcere della mucosa orale.

Array SNP: *array* di polimorfismi a singolo nucleotide. Un tipo di *microarray* di DNA utilizzato per rilevare i polimorfismi all'interno di una popolazione.

AST: aspartato aminotransferasi. Un enzima misurato per rilevare danni al fegato.

ATG: globulina antitimocitaria. Anticorpi di origine animale che attaccano le cellule immunitarie di un paziente. Il trattamento con ATG aiuta a impedire che il sistema immunitario del paziente rigetti un trapianto. L'ATG è anche usato come terapia per l'anemia aplastica.

ATR: atassia telangiectasia e proteina correlata a Rad3. Una proteina chinasi serina-treonina che risponde ai danni al DNA e fosforila più proteine dell'anemia di Fanconi.

Atresia duodenale: una condizione in cui il duodeno è incompleto o bloccato e non consente al contenuto dello stomaco di entrare nell'intestino.

BA: età ossea. Un test utilizzato per valutare il grado di maturazione ossea nei bambini.

Basofili: un tipo di globuli bianchi coinvolti nelle reazioni allergiche.

BCC: carcinoma basocellulare. Il tipo più comune di cancro della pelle nella popolazione in generale.

Beta talassemia minore: una malattia del sangue ereditaria che colpisce la catena beta dell'emoglobina. L'indicazione minore riflette segni e sintomi lievi.

Biopsia: una procedura medica in cui un piccolo pezzo di tessuto viene rimosso chirurgicamente, che viene quindi esaminato al microscopio per determinare se è presente displasia (pre-cancro) o cancro.

BMD: densità minerale ossea. Una misura del contenuto di minerali delle ossa.

BMF: insufficienza del midollo osseo. Una condizione che si verifica quando il midollo osseo non riesce a produrre un numero adeguato di cellule del sangue.

BMI: indice di massa corporea. Una misura della forma fisica che tiene conto dell'altezza e del peso corporeo.

BU: Busulfan. Un agente alchilante usato per trattare la leucemia mielocitica cronica.

Broncoscopia: una procedura endoscopica che consente la visualizzazione interna dei polmoni.

Cancro dell'orofaringe: malattia in cui si sviluppano cellule maligne nei tessuti dell'orofaringe.

Cancro della laringe: malattia in cui si formano cellule maligne nei tessuti della laringe.

Cancro ipofaringeo: malattia in cui si formano cellule maligne nei tessuti dell'ipofaringe.

Carcinoma nasofaringeo: malattia in cui si sviluppano cellule maligne nel tessuto del rinofaringe.

CBC: emocromo completo. Un test di laboratorio che fornisce il numero e/o la percentuale e/o le caratteristiche di determinati globuli, principalmente globuli bianchi, globuli rossi e piastrine.

Cellule B: un tipo di globulo bianco che è responsabile della produzione di anticorpi.

Cellule eritroidi binucleate: eritrociti (globuli rossi) che contengono due nuclei.

Cellule staminali: cellule che possono svilupparsi in uno dei tanti tipi di cellule specializzate nel corpo.

Cellule T: globuli bianchi che svolgono un ruolo chiave nella risposta immunitaria cercando e distruggere materiale considerato "estraneo".

Centralizzazione: una procedura chirurgica che sposta e centra il polso sull'estremità dell'ulna.

Cetuximab: un inibitore del recettore del fattore di crescita epidermico usato per trattare alcuni tumori.

Cicli anovulatori: cicli mestruali senza ovulazione.

Cirrosi: funzionalità epatica anormale derivante da danni a lungo termine.

Cisplatino: un agente alchilante usato per trattare molti tumori.

Citometria a flusso: una tecnica di laboratorio per separare, contare e valutare cellule con caratteristiche distinte; utilizzato per diagnosticare i tumori del sangue e altre condizioni.

Citopenia: un numero anormalmente basso di cellule del sangue.

Clastogen: un agente che induce rotture nei cromosomi.

Clistere di continenza anterograda: una procedura che svuota l'intestino.

Clone: una popolazione di cellule.

CMC: articolazioni carpometacarpali. Cinque articolazioni del polso che articolano la fila distale delle ossa carpali e le basi prossimali delle cinque ossa metacarpali.

CMM: movimenti congeniti dello specchio. I movimenti intenzionali di un lato del corpo sono rispecchiati dai movimenti involontari dell'altro lato.

CMV: citomegalovirus. Un virus relativamente comune nella famiglia dell'herpes che causa sintomi lievi in persone sane ma può rappresentare un serio rischio per la salute di individui immunocompromessi.

CNA: copia le aberrazioni numeriche. Delezioni o amplificazioni nei cromosomi che si verificano nelle cellule tumorali.

Colestasi: qualsiasi condizione in cui il flusso della bile dal fegato è ridotto o bloccato.

Colesterolo: un composto sterolico presente nella maggior parte dei tessuti del corpo umano, necessario per le membrane cellulari e i precursori di altri composti steroidei.

Colposcopia: una procedura medica che esamina la vulva, la vagina e la cervice.

Condizione autosomica dominante: un modello di ereditarietà genetica in cui un individuo affetto ha una copia di un gene mutante e un gene normale su una coppia di cromosomi autosomici.

Condizione autosomica recessiva: un modello di ereditarietà genetica in cui un individuo affetto ha due copie di un gene mutante su una coppia di cromosomi autosomici.

Cortisolo: un ormone steroideo prodotto nelle ghiandole surrenali che svolge un ruolo importante nella risposta allo stress del corpo, nell'immunità, nel metabolismo dei nutrienti e in altri processi.

Crioconservazione: l'uso di temperature molto basse per preservare cellule e tessuti viventi.

CRISPR / Cas9: ripetizioni palindromiche regolarmente intervallate a grappolo / Cas9. CRISPR è una tecnica di modifica genetica basata sul sistema di difesa antivirale batterica CRISPR-Cas9 che può essere utilizzata per modificare i genomi degli organismi viventi.

Cromosoma: la struttura degli acidi nucleici e delle proteine che trasporta le informazioni genetiche che si trovano nel nucleo della maggior parte delle cellule viventi. La maggior parte degli esseri umani ha 23 paia di cromosomi, inclusa 1 coppia di cromosomi sessuali (le femmine hanno due cromosomi sessuali "X"; i maschi hanno un cromosoma sessuale "X" e uno "Y").

CsA: ciclosporina A. Un farmaco che sopprime il sistema immunitario e viene utilizzato per prevenire il rigetto del trapianto.

Curve di crescita: grafici che consentono ai medici di monitorare la crescita fisica di un bambino nel tempo rispetto ad altri bambini della stessa età e sesso.

CVS: campionamento dei villi coriali. Una procedura prenatale in cui viene rimosso e testato un campione di villi coriali dalla placenta.

CY: ciclofosfamide. Un farmaco che viene utilizzato per sopprimere il sistema immunitario e curare il cancro.

DEB: Diepoxybutane. Un agente dannoso per il DNA utilizzato nel test di rottura cromosomica.

Denti soprannumerari: denti che compaiono in aggiunta al normale numero di denti. I bambini in genere hanno una serie completa di 20 denti da latte entro i tre anni di età. La maggior parte degli adulti ha una serie completa di 32 denti adulti entro i 21 anni.

Diabete mellito: una malattia metabolica in cui la capacità del corpo di produrre o rispondere all'ormone insulina è compromessa.

Digiunostomia: una procedura operativa in cui un tubo di alimentazione viene posizionato nella parte prossimale digiuno.

Discinesia tardiva: un disturbo neurologico caratterizzato da movimenti involontari e anormali della mascella, delle labbra e della lingua, comprese le smorfie facciali, la fuoriuscita della lingua e movimenti di suzione o simili a pesci della bocca.

Disfagia: difficoltà a deglutire.

Dislipidemia: livelli malsani di colesterolo e trigliceridi.

Dismorfologia: lo studio delle malformazioni e sindromi congenite umane.

Dispareunia: dolore durante i rapporti sessuali o altre attività sessuali che comportano la penetrazione vaginale.

Displasia renale: formazione anormale del rene, insieme a cisti irregolari.

Disuria: minzione dolorosa.

DNA ICLs: *DNA interstrand crosslinks*. DNA reticolato che si verifica quando agenti esogeni o endogeni reagiscono con due nucleotidi del DNA, formando un legame covalente tra di loro.

DXA: assorbimetria a doppia energia. Il test principale utilizzato per identificare l'osteoporosi e la bassa massa ossea. Utilizza una radiografia a bassa energia per valutare la densità ossea nell'anca e/o nella colonna vertebrale e talvolta nel polso.

EA: atresia esofagea. Una condizione medica congenita in cui l'esofago non si sviluppa correttamente; spesso, l'estremità inferiore dell'esofago è incompleta o bloccata e non consente il passaggio del cibo nello stomaco.

EBV: virus di Epstein-Barr. Un virus dell'herpes che può essere riattivato dopo il trapianto di midollo osseo, con conseguente malattia linfoproliferativa post-trapianto o linfoma.

Ecocardiogramma: procedura di *imaging* non invasiva utilizzata per valutare la funzione cardiaca.

Edema laringeo: gonfiore della laringe.

EGFR: recettore del fattore di crescita epidermico. Una proteina che è un recettore per i membri della famiglia di ligandi del fattore di crescita epidermico.

Elettrocardiogramma: un test che registra i segnali elettrici del cuore.

Encopresi: perdita involontaria di feci.

Endocardite: infezione dell'endocardio, che è il rivestimento interno delle camere cardiache e delle valvole.

Endocrino: relativo al sistema corporeo che produce ormoni.

Endoscopia: inserimento di un tubo lungo e sottile utilizzato per osservare un organo interno.

Epatite: infiammazione del fegato.

Ereditarietà recessiva legata all'X: geni che vengono ereditati sul cromosoma sessuale "X". I maschi hanno un cromosoma "X"; le femmine ne hanno due. Se un disturbo è recessivo con legame "X", significa che le femmine devono ereditare due copie di un gene anormale affinché la malattia si sviluppi, mentre i maschi ne devono ereditare solo una.

Eritrociti: globuli rossi che trasportano l'ossigeno ai tessuti del corpo.

Eritroplakia: nota anche come eritroplasia. Una macchia arrossata nella mucosa orale o genitale considerata una lesione precancerosa.

Eritropoietina: un ormone che svolge un ruolo chiave nella produzione dei globuli rossi.

Esofagite: infiammazione o irritazione dell'esofago.

Esofagoscopia: esame dell'esofago mediante un endoscopio flessibile.

Esoni: segmenti di DNA che contengono le informazioni necessarie per produrre proteine.

Espansione clonale: aumento della percentuale di cellule con anomalie identiche.

Estrogeni: ormoni steroidei che promuovono lo sviluppo e il mantenimento delle caratteristiche femminili del corpo.

Eterozigote: avere due diversi alleli di un particolare gene o geni.

Evoluzione clonale: processo mediante il quale le cellule acquisiscono nuove anomalie.

FA: Anemia di Fanconi. Una malattia ereditaria che influisce sulla capacità delle cellule del corpo di riparare il DNA. L'anemia di Fanconi può portare a insufficienza del midollo osseo e cancro.

FAAP: proteine associate al complesso core dell'anemia di Fanconi. Proteine che svolgono un ruolo nella via dell'AF che non sono state attribuite a un fenotipo di malattia dell'AF.

FENOS: acronimo per il raggruppamento delle principali caratteristiche fenotipiche comuni agli individui con AF, tra cui pigmentazione cutanea, testa piccola, occhi piccoli, sistema nervoso centrale, otologia e bassa statura.

Ferritina: una proteina del sangue che lega e immagazzina il ferro. I livelli di ferritina nel sangue aumentano all'aumentare della quantità di ferro nel corpo.

Fibrosi epatica: squilibrio tra produzione e dissoluzione della matrice extracellulare nel fegato causato da una lesione che porta alla formazione di tessuto cicatriziale.

FISH: ibridazione in situ a fluorescenza. Una tecnica di laboratorio che consente la visualizzazione delle anomalie cromosomiche nelle cellule.

Fistola retto-perineale: un tipo di malformazione anorettale in cui l'ano non è presente e il retto, invece, si collega al perineo.

FIVET: Fecondazione in vitro. Un trattamento per l'infertilità, in cui gli ovuli vengono rimossi dall'ovaio di una donna e vengono fecondati dallo sperma maschile in un ambiente di laboratorio. Gli ovuli fecondati vengono quindi stimolati per l'impianto nell'utero della donna.

Fluoroscopia: un tipo di *imaging* medico che utilizza immagini a raggi X continue.

Fotoferesi extracorporea: una procedura utilizzata per trattare la malattia cronica del trapianto contro l'ospite in cui il sangue del paziente viene trattato con farmaci che si attivano quando sono esposti alla luce ultravioletta (UV).

Frequenza portante: la proporzione di portatori in una popolazione.

FSH: ormone follicolo stimolante. Un ormone prodotto dalla ghiandola pituitaria che stimola la crescita dei follicoli ovarici nelle femmine e delle cellule produttrici di sperma nei maschi.

FT4: tiroxina libera, chiamata anche T4 libera. La tiroxina è un ormone prodotto dalla tiroide che svolge un ruolo in diverse funzioni corporee, tra cui la crescita e il metabolismo. Esiste in due forme nel sangue: T4 che è legato alle proteine nel sangue e T4 libero. Il T4 libero è il tipo disponibile per l'uso da parte dei tessuti del corpo.

Gastrojunostomia: procedura chirurgica per creare un'anastomosi dallo stomaco alla parte centrale dell'intestino.

G-Banding: una tecnica di laboratorio utilizzata per colorare e visualizzare i cromosomi per l'analisi.

G-CSF: Fattore stimolante le colonie di granulociti. Un farmaco fattore di crescita che stimola il midollo osseo per rilasciare le cellule staminali.

Gengivite: infiammazione delle gengive o della gengiva.

GERD: malattia da reflusso gastroesofageo. Un disturbo digestivo cronico di reflusso acido persistente che si verifica quando lo sfintere esofageo inferiore è debole o si rilassa in modo inappropriato, consentendo all'acido dello stomaco di fluire nell'esofago.

GGT: Gamma-glutamyl transpeptidasi. Un enzima che si trova in molti organi in tutto il corpo. Un esame del sangue GGT può indicare danni al fegato.

GHD: deficit dell'ormone della crescita. Una condizione metabolica causata da livelli insufficienti di ormone della crescita nel corpo.

Glucosio: uno zucchero che fornisce carburante per il funzionamento delle cellule umane.

GM-CSF: Fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi. Un fattore di crescita ematopoietico e immunomodulatore che ha effetti profondi sulle attività funzionali dei leucociti circolanti e stimola le cellule progenitrici multipotenti. È usato clinicamente per trattare la neutropenia in pazienti sottoposti a chemioterapia e dopo trapianto di midollo osseo.

GnRH: ormone che rilascia le gonadotropine. Un regolatore ormonale della secrezione dell'ormone follicolo stimolante (FSH) e dell'ormone luteinizzante dall'ipofisi anteriore.

Granulociti: globuli bianchi (neutrofili, basofili o eosinofili).

Gruppo di complementazione: un gruppo di geni che lavora insieme per produrre le caratteristiche fisiche di una persona. Prima dell'identificazione dei geni e delle mutazioni genetiche che causano

l'anemia di Fanconi (FA), i pazienti con la malattia sono stati classificati in sottocategorie note come gruppi di complementazione in base alle caratteristiche cellulari del paziente. Questi gruppi di complementazione corrispondono ai vari geni FA (ad esempio, gli individui che appartengono al gruppo di complementazione A hanno mutazioni nel gene FANCA, mentre gli individui che appartengono al gruppo di complementazione B hanno mutazioni nel gene FANCB).

GvHD: malattia del trapianto contro l'ospite. Complicazione del trapianto di cellule staminali allogeniche in cui il midollo osseo donato o le cellule staminali del sangue periferico interpretano il corpo del ricevente come estraneo e lo attaccano.

HAT: tecnologia di assistenza all'udito. Sistemi tecnologici e/o dispositivi (spesso digitali o wireless) che aiutano le persone con disturbi dell'udito, della voce, della parola o del linguaggio a comunicare in modo più efficace nella loro vita quotidiana.

HbA1c: emoglobina glicosilata. Glucosio legato all'emoglobina misurato per monitorare il controllo del diabete nel tempo.

HbF: emoglobina fetale. La principale proteina del sangue che trasporta l'ossigeno nel feto.

HCC: carcinoma epatocellulare. Cancro al fegato.

HCT: trapianto di cellule ematopoietiche. Un HCT allogenico è una procedura in cui le cellule staminali del midollo osseo di un donatore o il sangue del cordone ombelicale vengono utilizzati per sostituire le cellule staminali del midollo osseo malate di un ricevente.

HDL: lipoproteine ad alta densità. Una lipoproteina che rimuove il colesterolo dal sangue e lo riporta al fegato per essere lavato dal corpo. Comunemente noto come colesterolo "buono" perché livelli più elevati di HDL sono associati a un ridotto rischio di aterosclerosi e malattie cardiache.

HgB: emoglobina. Una proteina dei globuli rossi che trasporta l'ossigeno in tutto il corpo attraverso il flusso sanguigno.

HLA: antigene leucocitario umano. Una proteina sulla superficie delle cellule che aiuta il corpo a determinare cosa è "sé" e cosa è "estraneo". Un donatore compatibile con HLA aumenta le possibilità che il corpo del paziente accetti il trapianto come "sé".

HNSCC: carcinoma a cellule squamose della testa e del collo. Tumori che si sviluppano nelle mucose della cavità orale, dell'orofaringe, dell'ipofaringe e della laringe.

HPV: papillomavirus umano. Un virus che può causare verruche e cancro.

HR: proteine di ricombinazione omologhe. Proteine che partecipano alla riparazione omologa di DNA.

HSC: cellule staminali ematopoietiche. Rare cellule del sangue nel midollo osseo che danno origine a tutte le altre cellule del sangue durante un processo chiamato emopoiesi.

Idronefrosi: gonfiore dei reni; si verifica quando l'urina si accumula e non è in grado di uscire dai reni.

IFAR: *International Fanconi Anemia Registry*. Un registro che funge da archivio centrale per le informazioni cliniche, ematologiche e genetiche sui pazienti con anemia di Fanconi e il materiale cellulare dei pazienti e delle loro famiglie. Questo database clinico in crescita supporta lo studio dell'intero spettro delle diverse caratteristiche della malattia. Istituito presso la Rockefeller University nel 1982.

IGF-1: fattore di crescita insulino-simile 1. L'ormone che media l'effetto di promozione della crescita dell'ormone della crescita (GH). Livelli elevati indicano una produzione sostenuta di GH.

IGFBP-3. Proteina legante l'IGF 3. La proteina che lega l'IGF-1. Livelli elevati indicano alti livelli di ormone della crescita.

Infezione opportunistica: un tipo di infezione comune nei pazienti immunocompromessi che non sono in grado di combattere i microbi che normalmente non causano malattie negli esseri umani.

INFLUENZA: Fludarabina. Un farmaco utilizzato per sopprimere il sistema immunitario prima del trapianto di cellule ematopoietiche e per il trattamento di alcuni tumori.

Integrazione enterale: alimentazione supplementare tramite tubo di alimentazione.

Iperestrogenismo: livelli di estrogeni superiori al normale.

Iperpigmentazione: una condizione in cui le macchie di pelle sono di colore più scuro rispetto alla normale pelle circostante.

Ipertransaminasemia: livelli elevati degli enzimi epatici alanina transaminasi (ALT) e aspartato transaminasi (AST).

Ipoestrogenismo: livelli di estrogeni inferiori al normale.

Ipogenitalismo: ridotta attività funzionale dei genitali.

Ipogonadismo ipergonadotropo: incapacità dei testicoli di produrre quantità sufficienti di testosterone.

Ipomagnesemia: livelli di magnesio nel sangue inferiori al normale.

Ipoparatiroidismo: uno stato di ridotta secrezione o attività dell'ormone paratiroideo.

Ipopigmentazione: una condizione in cui le macchie di pelle sono di colore più chiaro rispetto alla normale pelle circostante.

Ipopituitarismo: ridotta secrezione ormonale da parte della ghiandola pituitaria.

Ipoplasia: sviluppo insufficiente o incompleto di un organo o tessuto nel corpo.

Ipotiroidismo: una condizione causata da bassi livelli di ormone tiroideo.

Ittero colestatico: ingiallimento della pelle e degli occhi a causa del flusso biliare ostruito nel fegato.

LDL: lipoproteine a bassa densità. Una lipoproteina che fornisce molecole di grasso alle cellule di tutto il corpo. Comunemente noto come colesterolo "cattivo" perché livelli più elevati di LDL sono stati associati alla progressione dell'aterosclerosi e all'ostruzione delle arterie.

Leucemia: un tumore del midollo osseo caratterizzato da un aumento incontrollato dei globuli bianchi (leucociti).

Leucoplachia: macchie bianche di epitelio nella cavità orale.

LFT: test di funzionalità epatica. Una serie di esami del sangue utilizzati per diagnosticare e monitorare la funzionalità epatica, infezioni, danni o malattie misurando i livelli di determinati enzimi e proteine nel sangue. Le LFT comuni includono: alanina transaminasi (ALT); aspartato transaminasi (AST); fosfatasi alcalina (ALP); albumina e proteine totali; bilirubina; gamma-glutamilttransferasi (GGT); L-lattato deidrogenasi (LD); e tempo di protrombina (PT).

Lichen planus: una condizione infiammatoria cronica della pelle che colpisce la pelle e le superfici delle mucose.

Linfociti: un tipo di globuli bianchi che combatte le infezioni producendo anticorpi e altre sostanze protettive. Esistono due tipi di linfociti: cellule B e cellule T.

Macchie caffelatte: voglie piatte, marrone chiaro.

Macroцитosi: termine usato per descrivere i globuli rossi più grandi del normale.

Macrofago: un tipo di globuli bianchi che aiuta a distruggere i microrganismi invasori.

Malformazioni anorettali: uno spettro di disturbi che coinvolgono il retto e l'ano. Queste malformazioni possono includere un blocco dell'ano, una mancata connessione del retto all'ano o un passaggio anormale tra il retto e un'altra parte del corpo, come il tratto urinario o il sistema riproduttivo.

Mangimi digiunali: alimentazione direttamente nell'intestino tenue.

MDS: sindrome mielodisplastica. La presentazione di una serie di condizioni di salute che si sviluppano quando la classe mieloide delle cellule del sangue non è presente in numero sufficiente nel midollo osseo.

Megaduodeno: dilatazione e allungamento congenito o acquisito del duodeno.

Melanoma: una forma aggressiva di cancro della pelle.

Menarca: la prima occorrenza delle mestruazioni.

Menopausa: il tempo che segna la fine dei cicli mestruali; diagnosticata dopo 12 mesi senza ciclo mestruale.

Menorragia: forte sanguinamento mestruale.

Microcefalia: circonferenza della testa più piccola del normale.

Microdentia: denti piccoli.

Micrognazia: mascella inferiore sottodimensionata.

Midollo osseo: il tessuto spugnoso all'interno delle ossa che produce le cellule del sangue.

Miocardio: lo strato muscolare medio della parete del cuore.

MLPA: amplificazione della sonda dipendente dalla legatura multiplex. Una tecnica di test genomica efficiente e sensibile per identificare grandi delezioni della sequenza di DNA come parte dell'algoritmo di test FA.

MMC: mitomicina C. Un agente chemioterapico utilizzato nel test di rottura cromosomica.

MMF: micofenolato mofetile. Un farmaco utilizzato per sopprimere il sistema immunitario nei pazienti che ricevono trapianti.

Mosaicismo delle cellule staminali somatiche: correzione spontanea o reversione di una variante ereditaria a un normale stato genetico in una cellula staminale che ripopola quindi il midollo osseo con cellule non affette.

MRI: risonanza magnetica per immagini. Una tecnica di *imaging* utilizzata per visualizzare gli organi interni.

MTX: metotrexato. Un farmaco chemioterapico usato per trattare la leucemia e alcuni tipi di cancro del seno, della pelle, della testa e del collo o dei polmoni.

Mucosite: una condizione che causa dolore e infiammazione sulla superficie della mucosa.

Necrosi ossea asettica: perdita di tessuto osseo principalmente nelle articolazioni dell'anca, del ginocchio e della spalla.

Neutrofili: un tipo di globuli bianchi che combatte le infezioni e aiuta a guarire i tessuti danneggiati.

Neutropenia: una condizione di salute caratterizzata da livelli anormalmente bassi di neutrofili nel sangue.

Nevi melanocitici: talpe.

Nutrizione parenterale: alimentazione supplementare tramite infusione endovenosa.

Odinofagia: deglutizione dolorosa.

OGTT: test di tolleranza al glucosio orale. Un esame del sangue che misura la risposta del corpo allo zucchero. Le variazioni del test sono comunemente utilizzate per lo screening del diabete di tipo 2 e del diabete gestazionale.

Oligomenorrea: periodi mestruali rari.

Omozigote: avere due alleli identici in un particolare gene o geni. Un individuo con AF è omozigote se ha la stessa mutazione genetica in entrambe le copie del gene FA.

Osteopenia: densità ossea inferiore al normale. Spesso un precursore dell'osteoporosi.

Osteoporosi: una malattia caratterizzata dall'esaurimento di minerali e proteine nelle ossa che porta a ossa fragili e fragili che si rompono facilmente.

Pap test: un test ginecologico, noto anche come test citologico cervicale, utilizzato per rilevare il cancro cervicale e le lesioni precancerose.

Parodontite: una grave infezione gengivale (malattia gengivale) che può portare alla perdita dei denti e ad altre gravi condizioni di salute.

PDT: terapia fotodinamica. Trattamento che combina la luce e un farmaco fotosensibilizzante distruggere le cellule precancerose e cancerose.

Petecchie: piccole aree di lividi.

PGD: diagnosi genetica preimpianto. Una tecnologia per esaminare i profili genetici di embrioni derivati in vitro prima che vengano impiantati nell'utero di una donna.

PH: *Peliosis hepatis*. Una condizione che si verifica quando i vasi sanguigni nel fegato chiamati sinusoidi si dilatano eccessivamente e formano ampi spazi pieni di sangue, come le cisti, che sono sparsi in tutto il fegato.

PLT: piastrine. Frammenti di cellule a forma di disco che circolano nel flusso sanguigno e aiutano a promuovere la coagulazione per fermare o prevenire il sanguinamento.

POI: insufficienza ovarica primaria. Insufficienza ovarica prematura.

Polidattilia pre-assiale: una mano con più di un pollice. I pollici possono essere fusi insieme o possono essere cifre separate.

Polifarmacia: la somministrazione di molti farmaci diversi durante il trattamento di una singola malattia.

Pollice trifalangeo: pollice che ha un osso in più (chiamato falange) che può variare dimensione e forma.

Pollicizzazione: una procedura chirurgica che crea un pollice funzionale spostando l'indice dito e i suoi nervi, arterie, tendini e muscoli nella posizione del pollice.

Pouce flottant: un cosiddetto pollice "fluttuante" o dito residuo privo di ossa ed è composto da pelle e tessuti molli.

Porpora: ampie aree di lividi.

Portatore: un individuo che eredita una singola copia di un gene anormale per una malattia autosomica recessiva. I portatori di solito non sviluppano il disturbo ma possono trasmettere una copia del gene anomalo alla loro prole.

Progesterone: un ormone sessuale femminile.

PSIS: sindrome da interruzione del peduncolo ipofisario. Un raro difetto anatomico congenito della ghiandola pituitaria caratterizzato da un peduncolo ipofisario molto sottile o "interrotto"; un'ipofisi posteriore ectopica o assente; e aplasia o ipoplasia dell'ipofisi anteriore, con deficit permanente dell'ormone della crescita (GH).

PT-Cy: ciclofosfamide post-trapianto. Una strategia di trattamento che segue il trapianto di cellule ematopoietiche per ridurre l'insorgenza di complicanze, come la malattia del trapianto contro l'ospite e il rigetto del trapianto, in particolare nei pazienti i cui donatori non sono completamente compatibili con HLA.

Radializzazione: una procedura chirurgica per riallineare le ossa del polso.

Radiosensibilità: sensibilità relativa di cellule, tessuti, organi e organismi alle radiazioni ionizzanti.

Raggio: una delle due ossa lunghe dell'avambraccio. L'osso radiale giace lateralmente e parallelo all'ulna; si estende dal lato laterale del gomito al lato del pollice del polso; e ruota attorno all'ulna per produrre movimento alle articolazioni radio-ulnari prossimali e distali.

RB: gene del retinoblastoma. Il gene che codifica per la proteina soppressore del tumore, pRB.

Recessivo: una mutazione genetica è recessiva se un individuo deve ereditare due copie del gene mutante per esprimere la malattia. Gli individui con un gene mutante e uno normale sembrano normali. Sono chiamati "eterozigoti" o "portatori".

Ridotta tolleranza al glucosio: uno stato anormale in cui il glucosio nel sangue viene aumentato oltre i livelli normali, ma non abbastanza da giustificare una diagnosi di diabete.

ROS: specie reattive dell'ossigeno. Ossigeno contenente radicali che possono causare danni ai tessuti.

Saturazione della transferrina: la quantità di ferro trasportata dalla proteina transferrina nel sangue. La saturazione aumenta all'aumentare della quantità di ferro nel corpo.

SCC: carcinoma a cellule squamose. Un tipo di cancro derivato dalle cellule squamose. Comunemente trovato sulla pelle, sulla cavità orale e sulla regione anogenitale.

Sclerosi lichenica: una condizione cronica che colpisce la pelle delle zone genitali e anali. Può aumentare il rischio di cancro.

Sierostato: la presenza o l'assenza di un marker sierologico nel sangue.

SGA: piccolo per l'età gestazionale. Termine utilizzato per descrivere i bambini che misurano un peso inferiore al normale per il numero di settimane di gravidanza, tipicamente con peso alla nascita inferiore al 10 ° percentile per i bambini della stessa età gestazionale.

SIL: lesione intraepiteliale squamosa. Crescita anormale delle cellule squamose sulla cervice.

Sindrome dell'intestino corto: una condizione che si verifica quando un ampio segmento dell'intestino tenue non è funzionale o è stato rimosso chirurgicamente causando il malassorbimento dei nutrienti.

Sindrome metabolica: un insieme di condizioni, tra cui ipertensione, glicemia alta, trigliceridi alti e colesterolo HDL basso, che si verificano insieme e aumentano il rischio di malattie cardiache, ictus e diabete.

Soglia audiometrica: il livello di suono più debole che una persona può rilevare.

SS: sindrome di Sweet; chiamata anche dermatosi neutrofila acuta. Una rara condizione della pelle che si presenta come placche rosse o noduli dolorosi.

Stadiometro: un pezzo di attrezzatura medica usata per misurare l'altezza umana.

Stenosi esofagea: restringimento dell'esofago.

Stenosi vaginale: restringimento e accorciamento della vagina.

STI: infezione a trasmissione sessuale. Un'infezione trasmessa prevalentemente attraverso il contatto intimo pelle a pelle o sessuale, sebbene alcuni possano anche essere diffusi attraverso mezzi non sessuali come attraverso sangue o prodotti sanguigni, o da madre a figlio durante la gravidanza e il parto. È noto che più di 30 diversi batteri, virus e parassiti vengono trasmessi attraverso il contatto sessuale. Alcuni possono essere trattati e / o curati, altri no.

Stomatite aftosa: ulcere aftose ricorrenti o ulcere aftose che si verificano nel cavo orale.

Stress ossidativo: si verifica quando i livelli di ossigeno e dei suoi prodotti di degradazione, specie reattive dell'ossigeno, sono troppo alti nelle cellule. Lo stress ossidativo può portare al DNA e ad altri danni cellulari.

T4: tiroxina. Un ormone secreto dalla ghiandola tiroidea.

TALENs: nucleasi effettrici simili ad attivatori di trascrizione. Enzimi di restrizione progettati per scindere regioni specifiche del DNA.

TAR: Trombocitopenia assente sindrome del radio. Un disturbo caratterizzato dall'assenza di un raggio in ciascun avambraccio, bassa statura e trombocitopenia.

TBG: globulina legante l'ormone tiroideo. Una proteina legante che trasporta gli ormoni tiroidei.

TBI: irradiazione corporea totale. Radioterapia a tutto il corpo utilizzata in alcune procedure di trapianto di cellule ematopoietiche.

TEF: fistola tracheoesofagea. Passaggio anormale tra l'esofago e la trachea che può provocare il passaggio del cibo dall'esofago nelle vie aeree o l'ingresso di aria nell'esofago.

Terapia genica con cellule staminali: un nuovo trattamento che utilizza la terapia genica per correggere un gene difettoso nelle cellule staminali del ricevente. Le cellule staminali vengono ottenute dal paziente, coltivate e "corrette" in un laboratorio, quindi restituite al paziente.

Terapia gonadotossica: trattamenti, come la chemioterapia e le radiazioni, che compromettono la funzione riproduttiva.

Test della 5'-nucleotidasi: un test che misura i livelli di 5'-nucleotidasi, un enzima prodotto dal fegato.

Test della fruttosamina: un test di laboratorio che misura la quantità totale di fruttosamina, a proteine glicate, nel sangue.

Test della proteina C reattiva: un test di funzionalità epatica che misura la proteina C-reattiva, una

proteina prodotta dal fegato.

Test di rottura cromosomica: il test gold standard per la diagnosi dell'anemia di Fanconi. Questo test misura i tipi e i tassi di rotture e riarrangiamenti trovati nei cromosomi delle cellule dopo il trattamento con agenti dannosi per il DNA. Rivela anche quanto bene i cromosomi possono ripararsi dopo un infortunio.

Transaminasi epatiche: enzimi misurati con un test di funzionalità epatica. Livelli elevati possono indicare danni al fegato.

Transaminite: chiamata anche ipertransaminasemia. Una condizione caratterizzata da livelli elevati di enzimi epatici chiamati transaminasi.

Transferrina: una proteina legante che trasporta il ferro nel sangue.

Trapianto aploidentico: un trapianto a metà abbinato da un genitore biologico o un fratello donatore.

Trigliceridi: i mattoni di grassi e oli.

Trisma: apertura ridotta della bocca a causa dello spasmo dei muscoli della mascella.

Trombocitopenia: bassa conta piastrinica.

Tromboembolia venosa: una condizione in cui si forma un coagulo di sangue nella gamba, nell'inguine o nel braccio.

TSH: ormone stimolante la tiroide. Un ormone prodotto dall'ipofisi anteriore e stimolo primario per la produzione di ormoni tiroidei.

Tubi gastrostomici: un tubo di alimentazione inserito attraverso l'addome che fornisce nutrimento direttamente allo stomaco.

Tubo nasogastrico: un tubo flessibile che viene fatto passare attraverso il naso e giù attraverso il rinofaringe ed esofago nello stomaco.

Tubo nasodigiunale: un tubo flessibile che viene fatto passare attraverso il naso e nel digiuno.

UV: luce ultravioletta. Un tipo di radiazione elettromagnetica che copre la gamma di lunghezze d'onda 100-400 nm, che è una frequenza più alta e una lunghezza d'onda inferiore rispetto alla luce visibile. La luce ultravioletta è divisa in tre bande: UVA (315-400 nm), UVB (280-315 nm) e UVC (100-280 nm). Negli esseri umani, una maggiore esposizione, in particolare ai raggi UVA ad alta frequenza, può danneggiare i tessuti viventi e causare tumori della pelle, cataratta e danni al sistema immunitario.

UVA: Ultravioletto A. Un sottotipo di radiazione ultravioletta che causa l'invecchiamento precoce e la formazione di rughe della pelle.

UVB: Ultravioletto B. Un sottotipo di radiazione ultravioletta che induce danni al DNA ed è la principale causa di cancro della pelle.

UCB: sangue del cordone ombelicale. Sangue presente nella placenta e nel cordone ombelicale di un neonato dopo la nascita. Questo sangue contiene un numero elevato di cellule staminali che possono essere utilizzate nei trapianti.

UCL: legamento collaterale ulnare. Un legamento all'interno del gomito.

Ulcere neutropeniche: lesioni della mucosa orale comunemente riscontrate in pazienti sottoposti a chemioterapia mielosoppressiva intensiva per malattie come la leucemia acuta.

USP1: peptidasi specifica dell'ubiquitina 1. Una proteina che regola le proteine rimuovendole substrati dell'ubiquitina.

VACTERL: l'acronimo di un gruppo di anomalie alla nascita che non sono necessariamente correlate tra loro ma tendono a verificarsi insieme. Questi includono difetti vertebrali, malformazioni anorettali, anomalie cardiache, anomalie tracheo-esofagee, difetti renali e difetti degli arti, come dita delle mani o dei piedi extra o avambracci formati in modo anomalo.

VACTERL-H: l'acronimo di un gruppo di anomalie congenite classiche tra cui fistola vertebrale, anale, cardiaca, tracheo-esofagea, atresia esofagea, difetti renali, difetti dell'arto superiore e idrocefalo.

Valutazione citogenetica: un test di laboratorio che esamina parti delle cellule del paziente, compresi i cromosomi.

Variante emizigosa: avere solo una copia di un gene presente nelle cellule diploidi.

Varianti bialleliche: varianti genetiche che si trovano in entrambe le copie (alleli) dello stesso gene.

Verruca vulgaris: verruche.

VUS: Varianti di significato sconosciuto. Una forma di un gene identificato tramite sequenziamento di cui non si conosce l'importanza per la salute e la funzione.

WES: Sequenza dell'intero esoma. Una tecnica di sequenziamento del genoma che analizza tutte le regioni codificanti proteine del genoma.

WGS: sequenziamento dell'intero genoma. Una tecnica di sequenziamento del genoma che analizza l'intero genoma.

WRN: sindrome di Werner complesso elicasi ATP-dipendente. Helicase coinvolta nella riparazione del DNA che ha anche attività esonucleasica.

Xerostomia: sindrome della bocca secca.

ZFN: nucleasi a dita di zinco. Enzimi di restrizione utilizzati nell'editing genetico mirato del DNA.

Uno speciale ringraziamento ai seguenti autori che hanno dato importanti contributi di scrittura:

Kalejaiye Adedoyin, MD

Howard University Hospital 2041 Georgia Avenue, NW Towers Suite 4200
Washington, DC 20060
United States
202-865-1432 - adedoyin.kalejaiye@howard.edu

Blanche P. Alter, MD, MPH, FAAP Clinical Genetics Branch Division of Cancer Epidemiology and Genetics National Cancer Institute 9609 Medical Center Drive
Room 6E452
Rockville, MD 20850 United States - alterb@mail.nih.gov

Farid Boulad, MD

MSK Kids
Memorial Sloan Kettering 1275 York Avenue New York, NY 10065 United States 212-639-6684 -
bouladf@MSKCC.ORG

Lesley Breech, MD

Cincinnati Children's Hospital Medical Center
3333 Burnet Avenue Cincinnati, OH 45229 United States 513-636-4200 - gynecology@cchmc.org

Carmen C. Brewer, PhD Otolaryngology Branch

National Institute on Deafness and Other Communication Disorders 10 Center Drive, Room 5C422
Bethesda, MD 20782
United States 301-496-5294 - brewerc@nidcd.nih.gov

Maria Cancio, MD

Memorial Sloan Kettering Cancer Center 1275 York Avenue
New York, NY 10065
United States
212-639-2446
canciom@mskcc.org

Mercedes Castiel, MD

University of Chicago Medicine 5841 S. Maryland Avenue
Chicago, IL 60637
United States
773-834-0742 Mercedes.castiel@uchospitals.edu

Stephanie Cizek, MD

Pediatric and Adolescent Gynecology Stanford Children's Health Lucile Packard Children's
Hospital 300 Pasteur Drive, Dept of OB/GYN Stanford, CA 93405
United States
408-426-5590 - scizek@stanford.edu

Roger Cornwall, MD

Cincinnati Children's Hospital Medical Center
3333 Burnet Avenue Cincinnati, OH 45229 United States 513-636-7319 -
roger.cornwall@cchmc.org

Stella Davies, MBBS, PhD, MCRP Cincinnati Children's Hospital Medical Center

3333 Burnet Avenue Cincinnati, OH 45229 United States 513-636-1371 - stella.davies@cchmc.org

Christen L. Ebens, MD, MPH University of Minnesota Pediatric BMT Mayo A528 420 Delaware Street SE Minneapolis, MN 55455 United States 612-626-2961 ebens012@umn.edu

David K. Fiaschetti, DDS

Oral Surgery & Dental Implant Center, Inc.
65 W Main Road Middletown, RI 02842 United States 401-848-0070 dmjfaschetti@juno.com

Moisés Ó. Fiesco-Roa, MD, MSc Clinical Genetics Branch Division of Cancer Epidemiology and Genetics

National Cancer Institute Laboratorio de Citogenética Instituto Nacional de Pediatría Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas Universidad Nacional Autónoma de México Insurgentes Sur 3700 Letra C, Insurgentes Cuicuilco Coyoacán, Mexico City 04530 Mexico +52 5522631758 - fiescoroa@facmed.unam.mx

Lynn Frohnmayer, MSW Co-founder, board member Fanconi Anemia Research Fund 545 Spyglass Drive Eugene, OR 97401 United States 541-556-4321 lfrohn@gmail.com

Neelam Giri, MD

National Cancer Institute 9609 Medical Center Drive MSC 9772
Rockville, MD 20850 United States 240-276-7256 girin@mail.nih.gov

Joel Greenberger, MD

University of Pittsburgh School of Medicine
5117 Centre Avenue Pittsburgh, PA 15213 United States 412-624-0253 greenbergerjs@upmc.edu

Eva Guinan, MD

Dana-Farber Cancer Institute Pediatric and Radiation Oncology 450 Brookline Avenue
Boston, MA 02215
United States
617-632-4932 eva_guinan@dfci.harvard.edu

Betsy Hirsch, PhD, FACMG University of Minnesota MMC 609 Mayo 8609

420 Delaware Street SE Minneapolis, MN 55455 United States 612-273-4952 hirsc003@umn.edu

Jennifer Huang, MD

Oregon Health & Science University 700 S.W. Campus Drive
Portland, OR 97239
United States
503-346-0640 jennifer.huang@childrens.harvard.edu

Krystal M. Jones, MD

Boston's Children's Hospital
300 Longwood Avenue, Fegan, 6th Floor Boston, MA 02115
United States
617-355-6117 Krystal.Jones@childrens.harvard.edu

Roopa Kanakatti Shankar, MD, MS Assistant Professor of Pediatrics Children's National
Hospital, The George Washington University School of Medicine
111 Michigan Avenue NW Washington, DC 20012
United States
202-476-2121 Roopa.shankar@childrensnational.org

Jennifer A. Kennedy, MS, CGC

Memorial Sloan Kettering Cancer Center 222 East 70th Street
New York, NY 10021
United States
646-888-4102
kennedj1@mskcc.org

Bradley Kesser, MD

UVA Health
ENT Clinic - 2nd Floor, Suite 2200 415 Ray C Hunt Drive Charlottesville, VA 22903
United States
434-924-5700 BWK2N@hscmail.mcc.virginia.edu

H. Jeffrey Kim, MD

Georgetown University Hospital Gorman Building, 1st Floor 3800 Reservoir Road NW
Washington, DC 20007
United States
202-444-7035 HK7@gunet.georgetown.edu

Kelly King, PhD, ABPP-CN University of Minnesota Clinical Behavioral Neuroscience Voyager

Pediatric Specialty Clinic
2512 S. 7th Street, First Floor, Suite R103 Minneapolis, MN 55454
United States
kingx780@umn.edu

Scott H. Kozin, MD

Shriners Hospital for Children Lewis Katz School of Medicine at Temple University
Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University 3551 N Broad Street Philadelphia, PA 19140
United States 215-430-4000 SKOZIN@shrinenet.org

David Kutler, MD

Weill Cornell Medicine 1305 York Avenue
New York, NY 10021 United States 646-962-4323 dik2002@med.cornell.edu

Jeffrey M. Lipton, MD, PhD

Feinstein Institutes for Medical Research Steven and Alexandra Cohen Children's Medical Center of New York 269-01 76th Avenue, Suite 255 New York, NY 11040
United States 718-470-3460 jlipton@northwell.edu

Margaret L. MacMillan, MD, MSc, FRCPC Division of Blood and Marrow Transplantation
University of Minnesota Medical School 420 Delaware Street SE Minneapolis, MN 55455
United States 612-626-2961 macmi002@umn.edu

Kelsey McIntyre, PhD, FACMG University of Minnesota MMC 609 Mayo
420 Delaware Street SE Minneapolis, MN 55455 United States 612-625-5468 mcintyrk@umn.edu

Melissa Merideth, MD
National Institutes of Health
10 Center Drive, Building 10, 10c103 MSC 1851
Bethesda, MD 20892
United States
301-496-9101 mmeridet@mail.nih.gov

Vinod Nambudiri, MD, MBA Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital 211
Longwood Avenue Boston, MA 02115
United States
617-632-6171 vnambudiri@bwh.harvard.edu

Susan Olson, PhD, FACMG
Oregon Health & Science University 3181 SW Sam Jackson Park Road Portland, OR 97239
United States
855-535-1522
olsonsu@ohsu.edu

Mark Osborn, PhD
University of Minnesota
Pediatric BMT Masonic Cancer Research Building
MCRB 460E
425 East River Parkway Minneapolis, MN 55455 United States 612-626-2961 osbor026@umn.edu

Zora R. Rogers, MD
University of Texas Southwestern Children's Health, Dallas
5323 Harry Hines Boulevard Dallas, TX 75390
United States 214-648-3896 zora.rogers@utsouthwestern.edu

Susan R. Rose, MD

Cincinnati Children's Hospital Medical Center

3333 Burnet Avenue Cincinnati, OH 45229 United States 513-636-4744 mslrose4@gmail.com

Philip S. Rosenberg, PhD National Cancer Institute 9609 Medical Center Drive Room 7E130

Rockville, MD 20850 United States 240-276-7312 rosenbep@mail.nih.gov

Arturo Saavedra, MD, PhD, MBA UVA Health

Dermatology - Third Floor 1221 Lee Street Charlottesville, MD 22903

United States

434-924-5115 AS4DA@hscmail.mcc.virginia.edu

Sarah Jane Schwarzenberg, MD University of Minnesota

Pediatric Gastroenterology, Hepatology, & Nutrition

6th Floor East Building MB616 2450 Riverside Avenue Minneapolis, MN 55454 United States

612-624-1133 schwa005@umn.edu

Bhuvanesh Singh, MD, PhD

Memorial Sloan Kettering Cancer Center 1275 York Avenue

New York, NY 10065

United States

212-639-2024

singhb@mskcc.org

Agata Smogorzewska, MD, PhD The Rockefeller University 1230 York Avenue

New York, NY 10065 United States

212-327-7850 asmogorzewska@rockefeller.edu

Isis Sroka, PhD

Fanconi Anemia Research Fund 360 E 10th Avenue, Suite 201 Eugene, OR 94401

United States

541-687-4658

isis@fanconi.org

Constantine A. Stratakis, MD, D(med)Sci, PhD(hc)

Section on Genetics & Endocrinology Eunice Kennedy Shriver National Institutes of Child Health & Human Development (NICHD) National Institutes of Health (NIH)
10 Center Drive, NIH Clinical Research Center,
Room 1-3330 (Lab 1-3216), East Laboratories Bethesda, MD 20892 United States 301-4962315
stratak@mailto:mail.nih.gov

Pamela Stratton, MD

Office of the Clinical Director Intramural Research Program National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) 10 Center Drive
Building 10, Room 7-4647 Bethesda, MD 20892 United States 301-435-4068
strattop@mailto:mail.nih.gov

Rebecca Tryon, MS, MA, CGC M Health Fairview

321 Church Street
6-160 Jackson Hall Minneapolis, MN 55455 United States 612-624-1510 rtryon1@fairview.org

Ann Van Heest, MD

University of Minnesota
2450 Riverside Avenue S, Suite R200 Minneapolis, MN 55455
United States
612-273-1290
aprahl@umn.edu

Carter Van Waes, MD

National Institutes of Health Division of Intramural Research Building 10, Room 7N240D
10 Center Drive
Bethesda, MD 20814
United States
301-402-4216 vanwaesc@nidcd.nih.gov

John Wagner, MD University of Minnesota Pediatric BMT 660 MCRB 425 East River Road
Minneapolis, MN 55455 United States 612-626-2961 wagne002@umn.edu

Karen L. Wilber, AuD

Boston's Children's Hospital Department of Otolaryngology and Communicative Enhancement 333
Longwood Avenue
Boston, MA 02115
United States 781-216-2999 karen.wilber@childrens.harvard.edu

William William, MD

Hospital BP, a Beneficencia Portuguesa de Sao Paulo

Rua Martiniano de Carvalho, 965 Sao Paulo, Sao Paulo 01323-001 Brazil

+55-11-35056302 williamwilliamjr@gmail.com

Christopher Zalewski, PhD National Institutes of Health Otolaryngology Branch Building 10,

Room 5c422a 10 Center Drive

Bethesda, MD 20814

United States 301-596-5145 zalewski@nidcd.nih.gov

Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines, Fifth Edition, è una pubblicazione del *Fanconi Anemia Research Fund*. La quinta edizione è una revisione della quarta edizione pubblicata nel 2014. Gli autori partecipanti sono medici o operatori sanitari con esperienza nel trattamento di pazienti con anemia di Fanconi (AF). La quinta edizione fornisce raccomandazioni basate sull'evidenza tratte dalla letteratura medica *peer-reviewed* pubblicata ed è orientata agli operatori clinici come destinatari primari. Anche i pazienti e le famiglie che desiderano garantire un trattamento ottimale migliorando la loro comprensione dell'AF possono trarre vantaggio da questa edizione. La quinta edizione inizia con un breve riassunto dei meccanismi molecolari del percorso di riparazione del DNA dell'AF e del processo di test diagnostico per l'AF. I capitoli successivi esaminano problemi di salute più specifici affrontati dalle persone con AF, inclusi problemi ematologici, carcinoma a cellule squamose, cure orali e dentali, cure ginecologiche, cure dermatologiche, problemi gastrointestinali, disturbi endocrini, problemi di udito e dell'orecchio e anomalie scheletriche. Le linee guida si concludono con un riassunto delle raccomandazioni di cura clinica per i pazienti con AF.