

Javier Díez García^a
Julio Moreno Domingo^a
Mario Llop Adrián^b
Leire Rodríguez Gómez^a
Borja Otero García-Ramos^a
Salvador Luján Alcalde^a
Txantón Martínez Astorquiza Ortiz de Zárate^a

^aServicio de Ginecología Oncológica. Hospital de Cruces.
Baracaldo, Vizcaya, España.

^bServicio de Cirugía Plástica. Hospital de Cruces. Baracaldo.
Vizcaya, España.

Correspondencia:

Dr. J. Díez García.
Antonio de Trueba, 4 4.º F. 48012 Bilbao, Vizcaya, España.
Correo electrónico: jdiegz@sego.es

Fecha de recepción: 27/3/2007.

Aceptado para su publicación: 16/7/2008.

Cáncer de vulva recidivante en una paciente con anemia de Fanconi

*Recurrent vulvar cancer in a
patient with Fanconi anemia*

RESUMEN

La anemia de Fanconi es una enfermedad autosómica recesiva asociada a defectos congénitos, pancitopenia progresiva y predisposición al cáncer. La leucemia mieloblástica aguda es el tipo de cáncer más frecuente, pero los pacientes con anemia de Fanconi también desarrollan diversos tipos de tumores sólidos a unas edades muy tempranas. En las mujeres, los cánceres de vulva y de cérvix son muy frecuentes.

Presentamos el caso de una mujer joven con anemia de Fanconi que desarrolló un cáncer de vulva y discutimos el tratamiento cuando la enfermedad se hizo recurrente.

PALABRAS CLAVE

Anemia de Fanconi. Cáncer de vulva. Leucemia mieloblástica.

ABSTRACT

Fanconi anemia is an autosomal recessive disorder associated with congenital abnormalities, progressive pancytopenia, and a predisposition to cancer. The most frequent type of cancer is acute myeloid leukemia, but patients with Fanconi anemia also develop various types of solid tumors at remarkably young ages. In women, cervical and vulvar cancer are highly common.

We present a case of vulvar cancer in a young woman with Fanconi anemia and discuss the treatment of recurrent disease.

KEY WORDS

Fanconi anemia. Vulvar cancer. Myeloid leukemia.

642 INTRODUCCIÓN

La anemia de Fanconi es una enfermedad autosómica recesiva que se manifiesta en la infancia (en la primera década) como un fallo progresivo de la médula ósea, que empieza por las plaquetas y luego afecta a las otras dos series. Aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen defectos constitucionales, como baja estatura, hiperpigmentación, defectos del radio y del dedo pulgar, microcefalia y anomalías genitourológicas^{1,2}. Además, estos pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar una leucemia mieloblástica aguda, un síndrome mieloproliferativo y tumores sólidos de cabeza y cuello, esófago, hígado, vulva y cérvix³.

Es una enfermedad debida a la inestabilidad genética de las células, lo que impide la adecuada reparación de los daños del ADN. Se han detectado 11 grupos de genes implicados en la enfermedad (A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J y L), lo que podría explicar la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas⁴. El tratamiento de elección es el trasplante de progenitores hematopoyéticos obtenidos a partir de donantes familiares histocompatibles sanos (puede ser médula ósea, sangre periférica movilizada o sangre de cordón umbilical). Si no es posible, se realiza tratamiento de soporte mediante andrógenos, factores de crecimiento hematopoyético y transfusiones. No obstante, la edad media de supervivencia ronda los 20 años⁵.

La anemia de Fanconi es una enfermedad de baja frecuencia entre la población (1 caso por cada 500.000 habitantes) pero se debe sospechar cuando un paciente muy joven presenta un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, o un cáncer de vulva^{2,5}. El diagnóstico se basa en determinar la fragilidad cromosómica (roturas de cromosomas) mediante el cultivo de linfocitos de sangre periférica o fibroblastos de la piel en un medio con mitomicina C o diepoxibutano¹. Actualmente es la técnica estándar, pero en las series de revisión solamente el 60% de los pacientes tiene hecha la prueba de la fragilidad cromosómica, con muchos diagnósticos basados en los defectos constitucionales y en la evolución clínica de la enfermedad⁵.

Por otra parte, cuando aparece un carcinoma invasor se presenta ante el médico un difícil dilema clínico, ya que se asocia a la edad joven de estos pacientes su mala tolerancia a la quimioterapia y la

radioterapia debido a su inestabilidad cromosómica⁶. De esta manera, casi todo el tratamiento recae del lado de la cirugía, que en el caso de los carcinomas epidermoides (p. ej., de vulva) puede ser bastante extensa. Nosotros presentamos el caso de una paciente de 24 años de edad que debutó con una neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) de alto grado, y que al año y medio de la cirugía progresó a carcinoma epidermoide. A pesar del tratamiento adecuado presentó múltiples recidivas que requirieron el uso de colgajos miocutáneos. Finalmente, apareció una recidiva inguinal bilateral que no responde al tratamiento radioterápico, con lo que la paciente sólo fue susceptible de tratamiento sintomático.

CASO CLÍNICO

Paciente de 24 años, remitida por su ginecólogo por la aparición de múltiples condilomas acuminados vulvares. Era una paciente nuligesta que estaba diagnosticada de anemia de Fanconi desde los 6 años de edad. Su cariotipo era 46 XX, pero presentaba una inestabilidad cromosómica. En el cultivo de sangre periférica en presencia de mitomicina C se evidenciaron roturas en el 80% de las metafases analizadas, con una concentración baja de mitomicina C, 100% en el de alta concentración y 22% en el cultivo sin ese fármaco. Su desarrollo físico e intelectual han sido adecuados, salvo una talla en el límite inferior, y nunca ha presentado infecciones severas ni patología tumoral.

Su analítica de base presentaba 10 g de hemoglobina/100 ml, 2.600 leucocitos/100 ml (con 1.900 neutrófilos) y alrededor de 24.000 plaquetas/100 ml. Recibió tratamiento desde su infancia con ácido fólico, complementos polivitamínicos e inyecciones intramusculares cada 3 semanas de nandrolona.

Al realizarse la vulvoscopia se apreciaron múltiples lesiones vulvares con aspecto condilomatoso atípico, por lo que se biopsiaron. Se informaron de VIN de grado alto asociada al virus del papiloma humano (VPH). Dada la extensión de la enfermedad, se practicó una vulvectomía cutánea, cuyo resultado histopatológico concordó con las biopsias previas.

A los 13 meses de la cirugía presentó una recidiva de VIN de grado alto en el labio mayor dere-



Figura 1. Nódulos tumorales en el lado derecho de la zona vulvar. Se aprecian las cicatrices de la vulvectomy previa.

cho asociada a neoplasia intracervical (CIN) de grado III. Se practicó una conización cervical con asa de diatermia junto con una resección amplia de la lesión vulvar.

Seis meses más tarde apareció un nódulo en horquilla vulvar, cuya biopsia se informó de carcinoma epidermoide. Se realizó una extirpación amplia de la lesión asociada a una linfadenectomía inguinal bilateral. El estudio de la pieza quirúrgica confirmó que se trataba de un carcinoma epidermoide bien diferenciado, de 0,8 cm, con invasión del estroma de 0,4 cm. Todos los ganglios inguinofemorales analizados resultaron negativos. La estadificación correspondió a T1 N0 M0.

A los 14 meses presentó una nueva recidiva vulvar y se trató mediante una vulvectomy simple de rescate, asociada a un colgajo cutáneo en avance, dada la imposibilidad de cierre directo. Se presentó en el comité de tumores ginecológicos del hospital, y se desechó realizar radioterapia como coadyuvante debido a la mala tolerancia de estos pacientes a las radiaciones ionizantes.

A los 11 meses presentó una nueva recidiva vulvar (2 nódulos) (fig. 1); el estudio de extensión fue negativo para enfermedad sistémica (tomografía computarizada toracoabdominopélvica). Se intervino a la paciente y se practicó una resección radical en bloque de la recidiva asociada a un colgajo miocutáneo del músculo gracilis (figs. 2-6). Se evidencia-

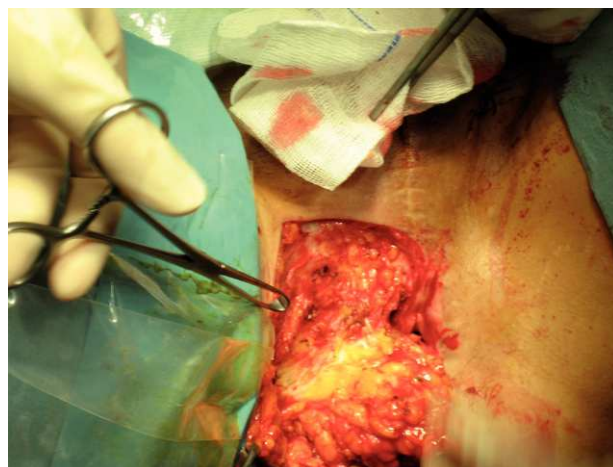


Figura 2. Detalle de la extirpación radical de las lesiones.



Figura 3. Preparación para la disección del músculo gracilis de la pierna derecha.

ron 2 focos de carcinoma epidermoide con márgenes laterales y profundos libres. La evolución postoperatoria de la paciente fue satisfactoria pero a los 15 días de la cirugía se evidenció una recidiva inguinal bilateral.

Dado el mal pronóstico de la paciente, el comité de tumores decidió intentar radioterapia inguinopélvica externa. Se indicaron 70 Gy mediante planificación con tomografía computarizada helicoidal y campos anteroposterior y posteroanterior conformados. Al alcanzar 30 Gy se observó una progresión tumoral inguinal bilateral, con adenopatías de 5 cm



Figura 4. Colgajo miocutáneo completamente aislado, respetando su irrigación vascular.



Figura 5. Rotación del colgajo para cubrir el defecto vulvar.



Figura 6. Imagen final al acabar la intervención.

y afectación de la piel. Asimismo, también aparecieron adenopatías cervicales. Se decidió suspender el tratamiento y sólo aplicar medidas sintomáticas. Actualmente la paciente recibe cuidados paliativos.

DISCUSIÓN

Este caso de anemia de Fanconi, una enfermedad genética infrecuente potencialmente mortal debido al desarrollo de leucemias o carcinomas, nos en-

frenta con el manejo de carcinomas de vulva o cérvix en mujeres muy jóvenes, en las que además la cirugía es la principal arma terapéutica.

Cuando se diagnostica una anemia de Fanconi en la infancia (edad media al diagnóstico de 8 años⁵), las primeras manifestaciones clínicas suelen ser los defectos de nacimiento y la anemia aplásica, pero está claro que lo que condiciona su pronóstico es la aparición de leucemias mieloblásticas agudas y, más tarde, tumores sólidos. La edad media de debut de las leucemias es de 14 años y de 26 años para los tumores sólidos⁷.

Entre los tumores sólidos destacan los cánceres de cabeza y cuello, esófago, hígado, cérvix y vulva. Así, una de cada tres personas con anemia de Fanconi desarrollará un carcinoma a la edad de 48 años⁸, aunque otros autores elevan este riesgo al 76%⁵. Los mecanismos por los que en esta enfermedad está aumentada la susceptibilidad a tumores sólidos no están completamente elucidados, pero podrían implicar a los genes *BRCA1* y *BRCA2*. De esta manera, la progresión a cáncer ocurriría en 2 pasos. La anemia de Fanconi produciría células con inestabilidad cromosómica, a lo que se añadirían las mutaciones somáticas que aparecen en la vida debido a agentes externos⁹. En este sentido, es de capital importancia el VPH y su asociación a cánceres ginecológicos y de cabeza y cuello^{10,11}. Este grupo de mujeres son muy sensibles a este virus oncogénico en la población general.

Este es el caso de nuestra paciente, que debutó con 24 años con una VIN de grado alto multifocal y que a pesar del tratamiento adecuado (vulvectomía cutánea) progresó a carcinoma en menos de 2 años. En general, la tasa de progresión a carcinoma de una VIN se estima en el 7%, y sobre todo ocurre en mujeres mayores de 50 años¹². Además, la VIN asociada al VPH tiene mejor pronóstico que la VIN tipo diferenciado de la mujer de edad avanzada. No obstante, en este caso estamos ante una VIN muy extensa en el momento del diagnóstico asociada a una cierta inmunosupresión, lo que son factores de riesgo para progresión a carcinoma¹³.

La supervivencia global de estos pacientes cuando aparece un carcinoma epidermoide es muy pobre; la media es de 13 meses¹⁴. En este sentido, este tipo de tumores representan un enorme dilema clínico debido a la mala tolerancia de estos pacientes a la radioterapia y a la quimioterapia, con resultados fatales en muchos casos debido a la toxicidad del tratamiento¹⁵⁻¹⁷. Esto justifica el rechazo por parte del comité de tumores de nuestro hospital a administrar radioterapia después de la primera recidiva del carcinoma epidermoide vulvar.

El único tratamiento que puede restaurar la hematopoyesis en la anemia de Fanconi es el trasplante de células madre. Pero este procedimiento aumenta el riesgo de presentar carcinomas epidermoides en 4,4 veces¹⁴. El mecanismo por el que sucede este proceso no es bien conocido. Se sabe que los pacientes que padecen una reacción injerto contra huésped severa (aguda o crónica) tienen un riesgo elevado de padecer un tumor sólido^{14,18}. Por otra parte, el tratamiento con ciclofosfamida y radioterapia total linfóide, que se realiza antes del trasplante de médula ósea, son también factores de riesgo para carcinomas de células escamosas^{14,19}. En los últi-

mos años ha aumentado el número de pacientes trasplantadas, por lo que tendremos que tratar como ginecólogos a pacientes con carcinomas de cérvix y de vulva con esta especial situación clínica. Nuestra paciente no tenía hecho un trasplante de médula ósea al no encontrar un donante adecuado. Por otra parte, no sufrió complicaciones hematológicas serias en ningún momento de su vida. En este caso concreto, el factor limitante fue el desarrollo de un carcinoma epidermoide (riesgo que hubiese aumentado con un trasplante de médula ósea).

Las pacientes con anemia de Fanconi deben seguirse estrictos controles hematológicos (descartar síndromes mielodisplásicos y leucemias agudas) y controles por parte del otorrinolaringólogo (tumores de cabeza y cuello). Con respecto a los genitales, se propugna el control ginecológico desde la menarquia. En cuanto la paciente tenga relaciones sexuales se realizará una citología cervical anual, asociada a la detección del VPH⁵. Este grupo de pacientes puede beneficiarse de manera importante con el empleo de las nuevas vacunas frente al VPH²⁰.

En nuestra paciente, al presentarse una nueva recidiva vulvar con estudio de extensión tumoral negativo, se planteó una cirugía de rescate con un colgajo miocutáneo del músculo gracilis. La recidiva vulvar aislada adecuadamente resecada está asociada a supervivencias del 80% a los 5 años²¹. Desafortunadamente, a pesar del buen resultado quirúrgico inmediato, la paciente desarrolló una recidiva inguinal bilateral muy precoz, que no respondió al tratamiento radioterápico.

Finalmente, debemos señalar la importancia de contar en cada hospital con un comité de tumores ginecológicos en el que poder discutir y tratar de buscar el mejor tratamiento para cada paciente y su especial caso clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sieff CA, Brown N, Nathan D. Congenital bone marrow failure syndromes. *Br J Haematol*. 2000;111:30-42.
2. Alter BP, Young NS. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 237-335.
3. Alter BP. Fanconi's anemia and malignancies. *Am J Hematol*. 1996;53:99-110.
4. Callén E, Casado JA, Tischkowitz MD, Bueren JA, Creus A, Marcos R, et al. A common founder mutation in FANCA underlies the world's highest prevalence of Fanconi anemia in Gypsy families from Spain. *Blood*. 2005;105:1946-49.
5. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer*. 2003; 97:425-40.

6. Alter BP. Radiosensitivity in Fanconi's anemia patients. *Radiother Oncol.* 2002;62:345-47.
7. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL. SEER cancer statistics review, 1973-1998. Bethesda: National Cancer Institute; 2001.
8. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood.* 2003;101:822-6.
9. Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE. *Clinical oncology.* New York: Churchill Livingstone; 2000.
10. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55:244-65.
11. Gillison ML, Koch WM, Capone RB. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:709-20.
12. Puig-Tintoré LM. Neoplasia vulvar intraepitelial. En: González-Merlo J, González Bosquet J, editores. *Ginecología oncológica.* 2.^a ed. Barcelona: Masson; 2000. p. 25-39.
13. Puig-Tintoré LM, Ordi J, Torné A, Jou P, Pahisa J, Lejárcegui JA. Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN). *Prog Obstet Ginecol.* 2002;45:487-96.
14. Rosenberg PS, Socié G, Alter BP. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood.* 2005;105:67-73.
15. Carvalho JP, Dias ML, Carvalho FM, Estevez MP, Petito JW. Squamous cell vulvar carcinoma associated with Fanconi's anemia: a case report. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12:220-2.
16. Roginsky R, Thurman AR, Underwood PB, Smith MT. Vulvar cancer with Fanconi's anemia and neutropenic fever: a case report. *J Reprod Med.* 2004;49:218-21.
17. Harper JL, Jenrette JM, Goddu SM, Lal A, Smith T. Vulvar cancer in a patient with Fanconi's anemia, treated with 3D conformal radiotherapy. *Am J Hematol.* 2004;76:148-51.
18. Guardiola P, Socie G, Li X. 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;103:73-7.
19. Boyer MW, Gross TG, Loechele B. Low risk of graft-versus-host disease with transplantation of CD34 selected peripheral blood progenitor cells from alternative donors for Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:890-5.
20. Frazer IH. HPV vaccines. *Int J Gynecol Obstet.* 2006;94 Suppl 1:81-8.
21. Gershenson DM, McGuire WP, Gore M, Thomas G. *Gynecologic cancer. Controversies in management.* Philadelphia: Elsevier-Churchill Livingstone; 2004. p. 119-32.