



**UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA**  
*La Universidad Católica de Loja*

**ÁREA DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**MEDICINA**

Factores genéticos y hormonales relacionados con los trastornos fenotípicos de la anemia de Fanconi y síndrome de Laron.

Trabajo de integración curricular previo a la obtención del título de:

**MÉDICO**

**Autor:** Aguirre Gonzáles, Eddison Jhonatan

**Directora:** Bautista Valarezo, María Estefanía

LOJA  
2023



*Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>*

2023

## **Aprobación del director del Trabajo de Titulación**

Loja, 24 de diciembre de 2021

Doctora

Beatriz Quintero de Bratta.

**Coordinador(a) de Titulación**

Loja.-

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Integración Curricular denominado: (nombre del trabajo) realizado por Nombres y Apellidos completos del autor o autores (as) ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable. En virtud de ello, y por considerar que el mismo cumple con todos los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación a fin de continuar con el proceso académico correspondiente.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Firma del Director del Trabajo de Titulación

Dra. Beatriz Quintero

C.I.:

### **Declaración de autoría y cesión de derechos**

“Yo, Eddison Jhonatan Aguirre Gonzales, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:

- Ser autor(a) del Trabajo de Titulación denominado: Factores genéticos y hormonales relacionados con los trastornos fenotípicos de la anemia de Fanconi y síndrome de Laron, específicamente de los contenidos comprendidos en: Introducción, Capítulo 1. Marco teórico de la anemia de Fanconi y síndrome de Laron, Capítulo 2. Objetivos del trabajo de titulación, Capítulo 3. Metodología del trabajo de titulación, Capítulo 4. Resultados, Capítulo 5. Discusión, Conclusiones y Recomendaciones, siendo la Dra. María Estefanía Bautista, directora del presente trabajo; y, en tal virtud, eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual. Además, ratifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo son de mi exclusiva responsabilidad.
- Que mi obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTP, que establece: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”.
- Autorizo a la Universidad Técnica Particular de Loja para que pueda hacer uso de mi obra con fines netamente académicos, ya sea de forma impresa, digital y/o electrónica o por cualquier medio conocido o por conocerse, sirviendo el presente instrumento como la fe de mi completo consentimiento; y, para que sea ingresada al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma: .....

Autor: Eddison Jhonatan Aguirre Gonzales

C.I.: 1900676915

### **Dedicatoria**

El presente trabajo de titulación va dedicado a mi familia, en especial a mi madre, quien siempre ha constituido mi fuente de apoyo y motivación para alcanzar mis sueños y crecer no solo académicamente sino también como ser humano. Agradecido con cada uno de mis hermanos por creer en mi y motivarme en seguir adelante.

## **Agradecimiento**

A mi familia, en especial a mi madre quien me ha sabido brindar la fortaleza de seguir adelante a pesar de las adversidades. Agradecido de siempre contar con ella y de forjar en mi un carácter disciplinado, perseverante y humilde.

A mis amigos de vida y de carrera, quienes supieron brindar una salida en los momentos de tensión y en quienes una mano amiga nunca hizo falta.

Finalmente quiero agradecer a mi tutora de tesis, Dra. Estefanía Bautista, por darme la oportunidad de realizar mi trabajo de titulación junto con sus conocimientos que me sirvieron de guía y me brindaron soluciones a la dificultades que se me presentaron.

## Índice de Contenido

Carátula .....	I
Aprobación del director del Trabajo de Titulación .....	II
Declaración de autoría y cesión de derechos.....	III
Dedicatoria .....	V
Agradecimiento.....	VI
Índice de Contenido.....	VII
Resumen.....	1
Abstract .....	2
Introducción .....	3
Capítulo uno.....	5
Marco teórico .....	5
1.1    Síndrome de Laron .....	5
1.1.1    Generalidades.....	5
1.1.2    Epidemiología.....	5
1.1.3    Genética del Síndrome de Laron .....	5
1.1.4    Fisiopatología del Síndrome de Laron.....	6
1.1.5    Manifestaciones clínicas .....	7
1.1.6    Diagnóstico.....	8
1.1.7    Tratamiento.....	9
1.2    Anemia de Fanconi .....	10
1.2.1    Generalidades.....	10
1.2.2    Epidemiología.....	10
1.2.3    Genética de la anemia de Fanconi .....	10
1.2.4    Fisiopatología de la anemia de Fanconi .....	11
Tabla 1. <i>Los 16 genes AF identificados en la fisiopatología de la anemia de Fanconi</i> 11	
1.2.5    Manifestaciones clínicas .....	13
1.2.6    Diagnóstico.....	14
1.2.7    Tratamiento.....	15
Capítulo dos .....	16
Objetivos .....	16
2.1.1    Objetivo general .....	16
2.1.2    Objetivos específicos .....	16
Capítulo tres.....	17
METODOLOGÍA.....	17
Tabla 2. <i>Criterios en búsqueda en base de datos.</i> .....	20
Capítulo cuatro.....	22
Resultados .....	22

<b>Tabla 3. Resultados de artículos utilizados.....</b>	<b>22</b>
<b>Capítulo cinco .....</b>	<b>24</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>27</b>
<b>Recomendaciones .....</b>	<b>28</b>
<b>Referencias .....</b>	<b>29</b>

#### Índice de Tablas

<b>Tabla 1. Los 16 genes AF identificados en la fisiopatología de la anemia de Fanconi</b>	
<b>11</b>	
<b>Tabla 2. Criterios en búsqueda en base de datos.....</b>	<b>20</b>
<b>Tabla 3. Resultados de artículos utilizados.....</b>	<b>22</b>

#### Índice de Figuras

<b>Figura 1. Modelo de mecanismo de activación del GHR.....</b>	<b>6</b>
---	----------

## Resumen

**Introducción:** la anemia de Fanconi (FA) y el síndrome de Laron (LS) constituyen trastornos genéticos raros, su fisiopatología radica en mutaciones de uno de los 22 genes identificados de los grupos de complementación de FA (FANC) y del receptor de hormona de crecimiento respectivamente. La posibilidad de un diagnóstico dual entre estas entidades constituye un hallazgo infrecuente que es abordado mediante dos casos presentados a lo largo del presente trabajo.

**Materiales y métodos:** se llevaron a cabo búsquedas en las siguientes bases de datos: PubMed, CINAHL, Scielo, LILACS, Elsevier, Google académico y Oxford Journals Collection. Se seleccionaron aquellos artículos de reporte de casos y revisiones narrativas que abordan el tema a tratar. Finalmente se tomaron en cuenta cinco artículos.

**Resultados:** analizando los artículos presentados mutaciones en el gen FANC-A constituye el responsable del 60-70% de los casos de anemia de Fanconi y mutaciones en los genes STAT5B e IGFBP3 que dan lugar aun fenotipo similar al del síndrome de Laron.

**Conclusión:** La FA es una enfermedad con una clínica muy heterogénea y la presencia de baja estatura es el resultado de un déficit de hormona de crecimiento o insensibilidad a dicha hormona.

**Palabras claves:** anemia de Fanconi, síndrome de Laron, diagnóstico dual.

### **Abstract**

Introduction: Fanconi anemia and Laron syndrome are rare genetic disorders, their radical pathophysiology in mutations of one of the 22 genes identified from the FA complementation groups (FANC) and the growth hormone receptor, respectively. The possibility of a dual diagnosis between these entities constitutes an infrequent finding that is approached by means of two cases used throughout the present work.

Materials and methods: the following databases were searched: PubMed, CINAHL, Scielo, LILACS, Elsevier, Academic Google, and Oxford Journals Collection. Those articles of case reports and narrative reviews that address the topic to be discussed were selected. Finally, five articles were taken into account.

Results: analyzing the articles submitted, mutations in the FANC-A gene are responsible for 60-70% of cases of Fanconi anemia and mutations in the STAT5B and IGFBP3 genes give rise to a phenotype similar to that of Laron syndrome.

Conclusion: AF is a disease with a very heterogeneous clinical picture and the presence of short stature is the result of a growth hormone deficiency or insensitivity to this hormone.

Key words: Fanconi anemia, Laron syndrome, dual diagnosis.

## Introducción

El establecimiento del diagnóstico dual de la anemia de Fanconi (FA) y síndrome de Laron (LS) constituye un acontecimiento infrecuente, por la baja incidencia y prevalencia de las mismas a nivel mundial. Es por ello que para evaluar la posibilidad de este acontecimiento se abordan como estudios dos reportes de caso en donde se exponen los hallazgos relevantes y pertinentes a estas patologías.

El síndrome de Larón es un raro trastorno autosómico recesivo, se ha determinado la existencia de 350 casos con esta entidad en todo el mundo, de los cuales dos tercios se encuentran en el sur del Ecuador, sobre todo en las provincias de El Oro y Loja (Guevara et al., 2020). La anemia de Fanconi es un trastorno hereditario raro, con una prevalencia de 1 caso por 3 millones de habitantes a nivel mundial. (Sagaseta et al., 2003)

Ambas entidades comparten una herencia autosómica recesiva y fenotípicamente una baja estatura, es por ello que se han llevado a cabo varias investigaciones con la finalidad de determinar los factores que las correlacionen en un mismo individuo.

Los objetivos establecidos en determinar la posibilidad de un diagnóstico dual entre FA y LS fueron esclarecidos en base a los datos genotípicos, fenotípicos y hormonales recabados de los dos casos reportados.

Sin embargo, al ser entidades raras, la información fue una limitación, dado que no se encontraron un gran número de artículos referentes a establecer esta asociación entre la FA y LS. Así mismo, teniendo en cuenta que la información utilizada no es actualizada en la mayoría de los casos por lo anteriormente mencionado.

Los reportes de caso así como otros artículos de relevancia fueron obtenidos de las bases de datos PubMed, CINAHL, Scielo, LILACS, Elsevier, Google académico y Oxford Journals Collection. En general no se aplicaron filtros por la información limitada que fue un inconveniente durante la investigación.

En cuanto al desarrollo del presente trabajo de titulación, el capítulo uno está enfocado en el marco teórico sobre la anemia de Fanconi y síndrome de Laron, haciendo énfasis en su definición, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamientos planteados; en el capítulo dos

se presentan los objetivos general y específicos; el capítulo tres expone sobre la metodología empleada para la obtención de la fuente bibliográfica y por último en los capítulos cuatro y cinco se describen los resultados y discusiones del trabajo de investigación.

En definitiva la realización de este trabajo se determinó por la importancia de conocer un poco más a profundidad estos trastornos genéticos raros y que localmente, en la ciudad de Loja, presentan una prevalencia mayor en comparación a nivel mundial. Un mejor conocimiento de los factores genéticos involucrados en las manifestaciones clínicas de estas patologías, permite implementar tratamientos adecuados para los pacientes quienes lo padecen.

## Capítulo uno

### MARCO TEÓRICO

#### 1.1 Síndrome de Laron

##### 1.1.1 *Generalidades:*

El síndrome de Larón es una enfermedad congénita que forman parte del grupo de insensibilidad a la hormona del crecimiento, es un trastorno que se caracteriza por ausencia o disminución de los efectos biológicos de la hormona de crecimiento en consecuencia de la resistencia de su receptor o defectos en el eje del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). (Castilla et al., 2017)

Esta entidad tiene una herencia autosómica recesiva que caracteriza a los pacientes por una marcada baja estatura (altura < -3 desviaciones estándar [DE]), así como alteraciones metabólicas, óseas y gonadales. Además de un menor riesgo a desarrollar diabetes y padecimiento de cáncer. (Castilla et al., 2017)

##### 1.1.2 *Epidemiología:*

La epidemiología como la distribución geográfica es información poco definida, sin embargo, se han informado varios cientos de casos a nivel mundial, sobre todo en las regiones del Mediterráneo, sur de Asia y oriente medio. Es una entidad que no muestra predilección por el sexo, y se ha establecido una mayor prevalencia en Ecuador, en donde se han constatado 200 casos confirmados del total mundial hasta el año 2017. (Mosquera, 2017)

##### 1.1.3 *Genética del Síndrome de Laron:*

Esta enfermedad genética rara tiene una transmisión autosómica recesiva, su origen radica en una alteración en el receptor de la hormona de crecimiento (GHR), localizado en el gen GHR (cromosoma 5p14-p12), esto genera insensibilidad a la acción de dicha hormona a pesar de que sus concentraciones sean normales o elevadas; y fenotípicamente se evidencia como retraso severo del crecimiento en el paciente. (Ramírez et al., 2021)

Otro elemento determinado en la etiología del síndrome de Laron son mutaciones en las vías de señalización posteriores a la unión del GHR y ligando GH, más específico con la

síntesis del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) que participa en la transcripción de genes involucrados en el crecimiento. (Ramírez et al., 2021)

En varios casos se ha evidenciado la existencia de una reducida expresión de K-RAS, las cuales son estructuras proteicas promotoras del desarrollo de cáncer en humanos, es por ello que estos pacientes tienen una baja probabilidad de desarrollar enfermedades malignas. (Ramírez et al., 2021)

#### **1.1.4 Fisiopatología del Síndrome de Laron:**

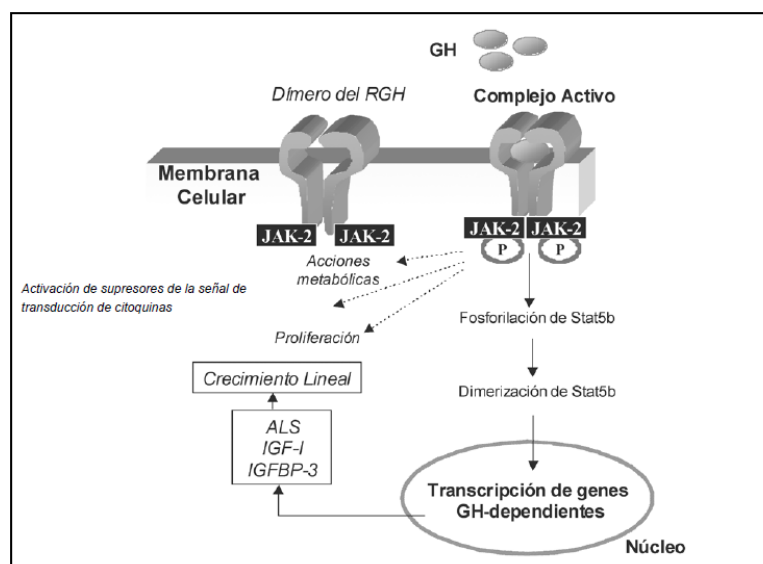
A partir de un defecto en el gen GHR tiene lugar la insensibilidad a dicha hormona, esto se debe a alteraciones estructurales y bioquímicas del receptor que alteran la complementariedad con el ligando hormona de crecimiento a pesar de sus concentraciones normales o aumentadas en plasma. (Laron & Werner, 2021)

El GHR es una proteína que consta de tres dominios: extracelular de unión a ligando, transmembrana e intracitoplasmático responsable de desencadenar la vía de señalización intracelular. Esta última consiste en la activación de la tirosina quinasa JAK2, responsable de la fosforilación de proteínas STAT que se transportan al núcleo celular, en donde tiene lugar modificaciones de genes diana específicos de la hormona de crecimiento al unirse al ADN nuclear, como por ejemplo la estimulación de síntesis y liberación del IGF-1, responsable definitivo del crecimiento y diferenciación celular. (Ballerini, 2008)

Es por ello que en el síndrome de Laron se encuentran valores de hormona de crecimiento dentro de los parámetros normales y el IGF-1 disminuido, porque el problema reside en la GHR y no en su ligando. (Ballerini, 2008)

#### **Figura 1**

*Modelo de mecanismo de activación del GHR.*



*Nota:* La hormona de crecimiento se une a su receptor y desencadena la vía de señalización citoplasmática que finaliza en la síntesis y liberación de IGF-1. Adaptado de El receptor de la hormona de crecimiento humana (hGH) y la proteína de transporte de alta afinidad de la hGH., por Ballerini, M. G, 2008, Revista argentina de endocrinología y metabolismo, 45(1), 28-46.

### 1.1.5 **Manifestaciones clínicas:**

El síndrome de Laron es una de las múltiples patologías responsables de retraso grave del crecimiento y con ello baja estatura, sobre todo durante el periodo postnatal, a diferencia de otras alteraciones como la deficiencia del IGF-1, donde el retraso de crecimiento es en el periodo prenatal. La baja estatura oscila entre -4 y -10 desviaciones estándar por debajo de la mediana para la población según el sexo y la edad. La altura final se encuentra entre valores de 108 y 136 cm en mujeres, mientras que en hombres es de 116 y 142 cm. Además la composición corporal de la población afectada es anormal, dado que la longitud de las extremidades es corta en comparación al tronco, así como la presencia de genitales y órganos internos pequeños. (Laron & Werner, 2021)

Entre otras características físicas podemos evidenciar el desarrollo de una frente prominente, cabello escaso y sedoso, globos oculares de tamaño por debajo de lo normal, así como dientes propensos a romperse por la frecuente aparición de caries y por último el desarrollo de hipoacusia neurosensorial. (Laron & Werner, 2021)

Dentro de las anomalías metabólicas podemos mencionar el desarrollo de obesidad, evidente desde el nacimiento, el mismo que se ve acompañado de hiperlipidemia el cual puede progresar y representar hasta el 50% del peso corporal del paciente. La hipoglicemia es una alteración frecuente en la infancia, sin embargo con el paso de los años los pacientes pueden desarrollar resistencia a la insulina y padecer diabetes mellitus tipo 2, esto se ha evidenciado sobre todo en la cohorte irraelí, a diferencia de la cohorte ecuatoriana en la que hay menor resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes mellitus es disminuido a pesar de una gran proporción corporal de grasa. La razón de diferencia entre ambas poblaciones con respecto a la incidencia de diabetes mellitus aun no es del todo conocida, sin embargo, se cree que puede deberse a factores sociodemográficos y ambientales. (Laron & Werner, 2021)

En lo referente a sistema cardiovascular los pacientes con síndrome de Laron presentan un ancho disminuido de músculo cardíaco y como consecuencia de ello un bajo gasto cardíaco. Las alteraciones en el sistema muscular se evidencia por una fuerza disminuida así como su resistencia, es por ello además que la función respiratoria es limitada. (Laron & Werner, 2021)

El desarrollo neurológico es variable y en ciertos casos puede presentarse pérdida del parénquima cerebral y estrechamiento del canal medular espinal, por lo que ciertos pacientes pueden manifestar clínica neurológica. Por otro lado, el desarrollo intelectual puede ser normal o moderadamente afectado. (Laron & Werner, 2021)

#### **1.1.6 Diagnóstico:**

Al igual que muchas otras patologías, la orientación diagnóstica esta basada en una alta sospecha clínica que se obtiene de la historia clínica y examen físico, sobre todo a partir de hallazgos fenotípicos característicos de este trastorno, recordando su principal manifestación, el retraso en el crecimiento y talla baja, por lo general -4 y -10 desviaciones estándar por debajo de la mediana poblacional, así como otros rasgos corporales mencionados anteriormente en las manifestaciones clínicas. (Laron & Werner, 2021)

El uso de pruebas hormonales, como la medición de la hormona de crecimiento y el IGF-1 son fundamentales para determinar el diagnóstico, dado que la GH se encuentra dentro de los valores normales o incluso elevados, y el IGF-1 está disminuido por debajo del percentil 2,5 para edad y sexo, al igual que la proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3), que resulta más relevante su medición durante la infancia. (Castro y Pombo, 2003)

El diagnóstico definitivo es por medio de pruebas genéticas, mediante la determinación de mutaciones en el gen del receptor de hormona de crecimiento.

#### **1.1.7 Tratamiento:**

El objetivo principal del tratamiento en el síndrome de Laron es recuperar la velocidad de crecimiento y estatura normal de los pacientes, es por ello que el único tratamiento con resultados positivos es el IGF-1 recombinante humano, cuyo nombre comercial es mecasermina, que se encuentra disponible desde 1986 (Laron & Werner, 2021). Sin embargo, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador incluye la mecasermina en el cuadro nacional de medicamentos y pone a su disposición a los pacientes en el año 2019. (Ministerio de Salud Pública [MSP], 2019)

La mecasermina es un fármaco resultado de la tecnología por ADN recombinante en células de *Escherichia coli*. La presentación del medicamento es mecasermina 10 mg/ml solución inyectable (MPS, 2019).

La principal indicación para la administración de mecasermina es el diagnóstico confirmado de restricción grave del crecimiento por el síndrome de Laron y la existencia de epífisis abiertas entre los 2 y 12 años de edad (MSP, 2019).

La dosis inicial es de 0,04 mg/kg de peso corporal 2 veces al día y su dosis máxima es de 0,12 mg/kg de peso corporal 2 veces al día. Debe de administrarse exclusivamente por vía subcutánea, con rotación del sitio de inyección, 20 minutos antes o después de las comidas para evitar la hipoglicemia (MSP, 2019).

Antes de la administración de mecasermina, los pacientes están sometidos a múltiples pruebas de función hepática, renal, cardíaca, pulmonar, neurológica, oftalmológica,

nutricional y psicológica dado a la existencia limitada de la farmacocinética de este fármaco (MSP, 2019).

## 1.2 **Anemia de Fanconi**

### 1.2.1 **Generalidades:**

La anemia de Fanconi (FA) es un trastorno genético raro con transmisión autosómico recesivo que tiene lugar por mutaciones de la línea germinal en aproximadamente 22 genes específicos cuyos productos integran los procesos de reparación del ADN en las células. (Nepal et al., 2017)

Debido a las múltiples mutaciones en diversos genes la presentación fenotípica de los mismos es muy heterogénea, sin embargo, a grandes rasgos y entre los más importantes mencionamos que estos pacientes presentan una pautopenia progresiva, malformaciones congénitas y mayor riesgo en el desarrollo de neoplasias malignas, sobre todo hematológicas y tumores sólidos. (Auerbach, 2009)

### 1.2.2 **Epidemiología:**

La FA es una enfermedad de fragilidad cromosómica rara, que tiene una prevalencia de 3 por cada millón de habitantes. Su frecuencia en individuos heterocigotos es de 1/181 en América del Norte y 1/93 en Israel. (Doubaj, 2021)

Existe una mayor incidencia en hombres que en mujeres, con una relación de 3:1 respectivamente. Además, la edad promedio en la que se determina el diagnóstico es a los 8 años y el 75% de los casos son determinados entre los 4 y 14 años edad. (Sagaseta et al., 2003)

### 1.2.3 **Genética de la anemia de Fanconi:**

Para lograr una supervivencia celular y transmitir correctamente la información genética es importante mantener la estabilidad genómica, dado que alteraciones en la misma da lugar a proliferaciones y diferenciaciones celulares descontroladas que se reflejan en apoptosis recurrentes o desarrollo de cáncer. Es por ello que el DNA es protegido de alteraciones desencadenadas por factores exógenos o endógenos resultados de distintos procesos metabólicos. Esto se consigue por medio de mecanismos que identifican el daño

generado en el material genético, lo reparan o en caso de no ser esto posible, inducen la muerte celular programada de la célula alterada. (Trujillo, 2013)

Existen múltiples mecanismos de reparación celular, sin embargo, dentro de la anemia de Fanconi radica mayor importancia la ruta FA/BRCA, responsable de la reparación de los enlaces cruzados de DNA (ICLs) durante la fase de síntesis del ciclo celular. (Trujillo, 2013)

La alteración de enlaces cruzados de DNA es una mutación complicada de remediar, dado que afecta a las dos hélices de DNA, por lo que no existe un molde de secuencia genómica normal. (Trujillo, 2013)

En la anemia de Fanconi, la causa principal es la afectación de la vía de reparación del daño de DNA que repara los entrecruzamientos del DNA, es decir, la ruta FA/BRCA.

#### 1.2.4 **Fisiopatología de la anemia de Fanconi:**

Como ya se ha mencionado en el apartado de genética, la fisiopatología de la anemia de Fanconi tiene lugar al verse afectada la ruta FA/BRCA, responsable de la reparación de los entrecruzamientos del DNA. Esta ruta consta de 22 genes (Tabla 1) que codifican proteínas FA y que ante la presencia de mutaciones bialélicas en cualquiera de estos genes da como resultado las características fenotípicas de la anemia de Fanconi. (Trujillo, 2013)

**Tabla 1**

*Los 16 genes AF identificados en la fisiopatología de la anemia de Fanconi*

Grupo de complementación	Gen responsable	Localización cromosómica	Número de exones	Tamaño (bp)	Referencias
A	<i>FANCA</i>	16q24.3	43	5451	(FA/Breast Cancer consortium 1996; Lo Ten Foe et al. 1996)
B	<i>FANCB</i>	Xp22.31	10	3008	(Meetei et al. 2004)
C	<i>FANCC</i>	9q22.3	15	4585	(Strathdee et al. 1992)
D1	<i>FANCD1</i>	13q12.13	28	10984	(Howlett et al. 2002)

D2	<i>FANCD2</i>	3p25.3	43	5219	(Timmers et al. 2001)
E	<i>FANCE</i>	6p21-22	10	2554	(de Winter et al. 2000)
F	<i>FANCF</i>	11p15	1	3309	(de Winter et al. 2000)
G	<i>FANCG</i>	9p13	14	2631	(de Winter et al. 1998)
I	<i>FANCI</i>	15q25-26	38	4743	(Dorsman et al. 2007; Smogorzewska et al. 2007)
J	<i>FANCI</i>	17q22-24	20	6048	(Levitus et al. 2005; Levran et al. 2005)
L	<i>FANCL</i>	2q16.1	14	1698	(Meetei et al. 2003)
M	<i>FANCM</i>	14q21.3	23	7111	(Meetei et al. 2005)
N	<i>FANCN</i>	16p12.2	13	4003	(Reid et al. 2007; Xia et al. 2007)
O	<i>FANCO</i>	17q25.1	9	1322	(Vaz et al, 2010)
P	<i>FANCP</i>	16p13.3	15	7307	(Kim et al, 2011; Stoepker et al, 2011)
Q	<i>FANCO</i>	16q24.3	11	6758	(Bogliolo et al., 2013)

*Nota:* Tabla obtenida de Trujillo Quintero, J. P. (2013). *Genética Clínica de la anemia de Fanconi*. Universitat Autònoma de Barcelona.

Estos genes se clasifican en tres grupos, complejo inicial, complejo ID2 y proteínas efectoras, cuyos productos llevan a cabo la reparación del daño de DNA de forman secuencial.

### **1.2.5 Manifestaciones clínicas:**

Debido a que la anemia de Fanconi es un trastorno multigénético, la presentación clínica es muy variable por lo que su determinación diagnóstica resulta complejo. Sin embargo, podemos agrupar la presentación clínica en cuatro apartados:

#### **1.2.5.1 Anomalías congénitas:**

Puede verse involucrado cualquiera de los sistemas del organismo. La piel es la principal afectada, presentando alteraciones en el 40% de los casos. Los hallazgos característicos son pigmentaciones anormales, ya sea en exceso o déficit, como las manchas café con leche.

Las malformaciones esqueléticas, sobre todo en extremidades, se evidencian por un pulgar bífido, hipoplásico o ausente en el 35% de los casos que afectan a miembros superiores, así como también hipoplasia o ausencia del radio, mientras que los inferiores es más común la sindactilia o pie zambo. (Mehta & Ebens, 2021)

El tracto genitourinario puede presentar anomalías como riñón ectópico o en herradura. En hombres es habitual encontrar hipospadias, criptorquidia o micropene, por otro lado en la mujer las malformaciones congénitas del útero son los hallazgos más distintivos. (Mehta & Ebens, 2021)

Las alteraciones en los sistemas cardiovascular, sistema nervioso y gastrointestinal son con una frecuencia inferior al 6% de los casos. (Mehta & Ebens, 2021)

#### **1.2.5.2 Endocrinopatías y baja estatura:**

Las endocrinopatías son frecuentes en pacientes con anemia de Fanconi, dado que se presentan entre el 50-75% de los casos, sobre todo se evidencia hipotiroidismo y trastornos glucémicos como diabetes, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina. (Mehta & Ebens, 2021)

Los pacientes con FA también presentan baja estatura prenatal o posnatal, ya sea por déficit de la hormona de crecimiento o por alteraciones en el receptor de la misma. Sin embargo, en los pacientes que presentan mutaciones del grupo FANCA y FANCG son más

altos que el resto de pacientes que presentan mutaciones en otros grupos y los que presentan mutación en FANCC son quienes tienen talla más baja. (Sagaseta et al., 2003)

### **1.2.5.3 Tumores sólidos**

Los pacientes tienen una probabilidad de 50 veces mayor que los pacientes sin FA en desarrollar tumores sólidos, incluso después de haber recibido el tratamiento definitivo de trasplante de médula ósea (Nepal et al., 2017). El riesgo es mayor a partir de los 20 años de edad.

En las mujeres se desarrolla con mayor frecuencia cáncer de mama, cérvix y vulva. Por el contrario el hombre desde los 40 años y sobre todo fumadores, activos o pasivos, desarrollan tumores malignos de cabeza, cuello y gastrointestinales. (Sagaseta et al., 2003)

### **1.2.5.4 Alteraciones hematológicas**

La insuficiencia medular progresiva da lugar a disminución de cada uno de los elementos celulares, menor eritrocitos implica debilidad general o astenia; déficit de globulos blancos se relaciona con mayor incidencia de infecciones y por último la menor cantidad de plaquetas se manifiesta por hemorragias recurrentes. (Sagaseta et al., 2003)

En algunos pacientes desarrollan alteraciones más graves como Síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA) en el 5 y 10% de los casos respectivamente. (Sagaseta et al., 2003)

### **1.2.6 Diagnóstico:**

Dado que las manifestaciones fenotípicas son evidentes en el 60% de los casos (Trujillo, 2013), el examen físico normal no descarta el diagnóstico de anemia de Fanconi, es por ello, que la sospecha clínica también debe estar determinada por resultados de laboratorio, por ejemplo trombocitopenia, leucopenia y anemia cuya etiología no ha sido determinada.

A lo largo de la historia desde su aparición se han desarrollado varias pruebas diagnósticas definitivas para la anemia de Fanconi, es por ello que en la actualidad contamos con el Test de hipersensibilidad a los entrecruzamientos. Esta prueba consiste en exponer a las células del paciente, en especial linfocitos T a diepoxibutano (DEB) o mitomicina C (MMC),

quienes inducen enlaces cruzados en las cadenas de DNA. El test resulta positivo y confirma el diagnóstico de FA cuando se evidencian incremento de la rotura de cromosomas y formas radiales en las prubeas citogenéticas de las células estudiadas. (Trujillo, 2013)

Este test también puede realizarse en otro tipo celular, como los fibroblastos de la piel y en células fetales que son obtenidas por amniocentesis o biopsia de corión, lo que hace posible el diagnóstico prenatal. (Sagasetta et al., 2003)

### **1.2.7 Tratamiento:**

Una vez establecido el diagnóstico de FA es importante que los pacientes tengan un estrecho seguimiento de los diferentes sistemas que afecta esta enfermedad, debido a la gran probabilidad de desarrollar neoplasias malignas.

El tratamiento de esta entidad lo podemos agrupar en sintomático y curativo. El primero hace referencia al manejo de los síntomas, el cual se consigue por medio de la administración de andrógenos (danazol u oximetolona), para el manejo de citopenias sobre todo de los eritrocitos y las plaquetas. Esta alternativa terapéutica debe implementarse cuando la hemoglobina se encuentre inferior a 8/dL o cuando las plaquetas estén por debajo de 30.000/mL. (Trujillo, 2013)

Las transfusiones sanguíneas son parte del manejo sintomático de la FA, sobre todo en pacientes quienes presentan astenia e inestabilidad súbita de signos vitales asociado a anemia. En estos casos es importante tener en cuenta la sobrecarga de hierro secundaria a la transfusión. Por otro lado las trombocitopenias inferiores a 50.000 /mL es una indicación para el trasplante de células hematopoyéticas, sin embargo, la transfusión de plaquetas es fundamental cuando el paciente es sometido a intervenciones quirúrgicas de urgencia. (Trujillo, 2013)

El trasplante de células madre hematopoyéticas es la única alternativa que proporciona curación a la insuficiencia de médula ósea y de la leucemia. (Mehta & Ebens, 2021)

## Capítulo dos

### OBJETIVOS

#### 2.1.1 **Objetivo general:**

Realizar una revisión bibliográfica con el fin de determinar los factores genéticos, fenotípicos y hormonales entre la anemia de Fanconi y síndrome de Laron.

#### 2.1.2 **Objetivos específicos:**

Determinar los factores genéticos involucrados en la baja estatura en pacientes con anemia de Fanconi.

Determinar los factores fenotípicos prevalentes en los pacientes con anemia de Fanconi y síndrome de Laron.

Determinar los factores hormonales de pacientes con anemia de Fanconi y síndrome de Laron.

## Capítulo tres

### METODOLOGÍA

La indagación bibliográfica para la redacción de esta revisión se efectuó del 25 de octubre hasta el 1 de noviembre de 2021, en las distintas bases de datos como PubMed, CINAHL, Scielo, LILACS, Elsevier, Google académico y Oxford Journals Collection.

Para la búsqueda de los artículos científicos en PubMed se utilizaron los siguientes términos MeSH y/o ecuaciones de búsqueda:

Ecuación 1: ("Fanconi Anemia"[Mesh]) AND "Laron Syndrome"[Mesh]

Ecuación 2: ("Fanconi Anemia"[Mesh]) AND "Dwarfism"[Mesh]

En todas las ecuaciones no se aplicaron filtros debido a la baja prevalencia de la enfermedad lo que conlleva a que los estudios sean limitados, y se restrinjan a ciertos diseños que son estudio de casos y serie de casos.

Para la búsqueda de los artículos científicos en CINAHL se utilizaron los siguientes términos y/o ecuaciones de búsqueda:

Ecuación 1: Laron síndrome AND fanconi anemia.

No se aplicaron filtros en la ecuación.

Para la búsqueda de los artículos científicos en Scielo se utilizaron los siguientes términos DeSC y/o ecuaciones de búsqueda:

Ecuación 1: (\*Laron syndrome) AND (Fanconi anemia)

Ecuación 2: (Fanconi anemia) AND (Dwarfism)

En todas las ecuaciones no se aplicaron filtros.

Para la búsqueda de los artículos científicos en LILACS se utilizaron los siguientes términos DeSC y/o ecuaciones de búsqueda:

Ecuación 1: Laron síndrome AND fanconi anemia

No se aplicaron filtros en la ecuación.

Para la búsqueda de los artículos científicos en Elsevier se utilizaron los siguientes términos DeSC y/o ecuaciones de búsqueda:

Ecuación 1: Síndrome de Laron y anemia de Fanconi

Acceso de texto completo y artículos fueron los filtros aplicados en esta base de datos.

Para la búsqueda de los artículos científicos en Google académico se utilizaron los siguientes y/o ecuaciones de búsqueda:

Ecuación 1: Fanconi anemia "Laron syndrome"

No se aplicaron filtros en la ecuación.

Para la búsqueda de los artículos científicos en Oxford Journals Collection se utilizaron los siguientes y/o ecuaciones de búsqueda:

Ecuación 1: Fanconi anemia AND Laron syndrome.

El filtro aplicado fue artículo de revista.

Los criterios de inclusión establecidos para la selección de artículos son:

- Idioma: artículos científicos en español e inglés.
- Fuentes secundarias que brindan información obtenida de fuentes primarias.

Dentro de los criterios de inclusión no se considero el tiempo de publicación de los artículos, dado que al ser el síndrome de Laron y la anemia de Fanconi trastornos genéticos raros, no hubo amplia información sobre los mismos.

Entre los criterios de exclusión se estableció:

- Libros digitales sobre el tema en cuestión.

- Artículos cuya accesibilidad es restringida, sin poder obtener el documento completo.

Sobre el número de artículos encontrados y seleccionados en cada una de los motores de búsqueda se encuentra con mayor detalle en la tabla 2.

**Tabla 2***Criterios en búsqueda en base de datos.*

<b>Base de datos / Buscadores</b>	<b>Palabras clave y conectores</b>	<b>Filtros de búsqueda</b>	<b>Artículos encontrados</b>	<b>Artículos excluidos según la lectura del título y resumen</b>	<b>Artículos repetidos</b>	<b>Artículos con lectura de texto completo</b>	<b>Artículos incluidos en la revisión</b>
PubMed	Laron síndrome AND fanconi anemia	No se aplicaron filtros	3	0	0	3	3
CINAHL	Laron síndrome AND fanconi anemia	No se aplicaron filtros	0	0	0	0	0
SCIELO	Fanconi anemia AND dwarfism	No se aplicaron filtros	0	0	0	0	0
LILACS	Laron síndrome AND fanconi anemia	No se aplicaron filtros	0	0	0	0	0

Elsevier	Síndrome de Laron y anemia de Fanconi	Acceso de texto completo Artículos	1	0	0	0	0
Google académico	Fanconi anemia "Laron syndrome"	No se aplicaron filtros	154	148	3	3	2
Oxford Journals Collection	Fanconi anemia AND Laron syndrome	Artículo de revista	8	7	0	1	0

## Capítulo cuatro

### RESULTADOS

**Tabla 3**

*Resultados de artículos utilizados.*

<b>Autor / año</b>	<b>País</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusión</b>
Castilla-Cortazar, I., de Ita, J. R., Aguirre, G. A., Castorena-Torres, F., Ortiz-Urbina, J., García-Magariño, M., ... Elizondo Leal, M. I. (2017).	Mexico	Determinar la asociación molecular entre la Anemia de Fanconi y Síndrome de Laron.	Observacional, descriptivo, reporte de caso.	Mutaciones en STAT5B e IGFBP3 explican las características fenotípicas de Síndrome de Laron.	Existe un diagnóstico dual que involucra FA y LS.
Jee, Y. H., Andrade, A. C., Baron, J., & Nilsson, O. (2017).	Estados Unidos	Determinar los genes involucrados en la FA que se relacionan con la baja estatura.	Revisión narrativa.	Defectos en STAT5B, GHR, IGF-1 y IGF-1R, causan talla baja.	La baja talla es causada por alteraciones en la señalización intra y extracelular como en la matriz extracelular.
García-de Teresa, B., & Frias, S. (2018).	Mexico	Establecer la prueba de fragilidad cromosómica como el estándar de oro para el diagnóstico de FA y la determinación de mutación genética del HGR para LS.	Observacional, descriptivo, reporte de caso.	Análisis molecular no muestra daño en el gen del receptor de hormona de crecimiento.	Diagnóstico dual entre FA e insensibilidad de la hormona de crecimiento.

Castilla-Cortazar, I., Aguirre, G. A., & De Ita, J. R. (2018).	Mexico	Restaurar los niveles normales de IGF-1 en casos de deficiencia.	Observacional, descriptivo, reporte de caso.	La FA puede tener asociación con trastornos de insensibilidad a la hormona de crecimiento, sin que implique el LS.	Es importante evaluar la integridad del eje GH / IGF-1 en pacientes con FA.
Kashyap, R., & Hasan, F. (2020).	India	Exponer la coexistencia de FA y LS en un caso reportado.	Observacional, descriptivo, reporte de caso.	La asociación entre estas dos entidades es un fenómeno común que amerita estudios a profundidad.	Es posible la presentación fenotípica de la FA y LS genotípicamente distintas.

## Capítulo cinco

### DISCUSIÓN

La anemia de Fanconi es un trastorno de herencia autosómica recesiva, cuya características principales son desequilibrio genético y talla baja, esta última debido a la carencia de hormona de crecimiento en la mayoría de los casos, no obstante en otros casos se han evidenciado valores de GH dentro de los rangos normales, planteándose hipótesis de un trastornos secundario adyacente a esta entidad. (Ramírez et al., 2021)

Para la discusión de esta premisa se presentan dos casos clínicos reportados por The American Journal of the Medical Sciences e Indian Journal of Medical Research, en quienes se establece un diagnóstico dual de anemia de Fanconi y síndrome de Laron.

Castilla Cortazar y colaboradores presentan el caso de una paciente femenina de 21 años de edad, quien ya ha sido diagnosticada de FA a los 5 años y acude a consulta por su baja estatura. Es hija de padres sanos y consanguíneos con una edad gestacional al naciendo de 34 semanas y 1800 gramos de peso. Al momento de la consulta los hallazgos relevantes son la estatura de 130 cm (-5 DE) y un peso de 34 kg (-3 DE), las extremidades son cortas pero simétricas y presenta un desarrollo dentario anormal, así como un retraso en la maduración esquelética de 1 año y 3 meses (Castilla et al., 2017). Dentro de los estudios bioquímicos destacan valores disminuidos de IGF-1 e IGFBP3, así como nivel de GH basal de 4.6 ng/ml, sin respuesta al estímulo de la clonidina.

Si bien es cierto el diagnóstico de FA del presente caso ya estaba establecido, Castilla et al. (2017) y colaboradores identificaron seis variantes heterocigotas missense en distintos grupos de complementación de FA, es decir, las mutaciones responsables de la FA, encontrando así dos mutaciones missense en el gen FANCA y una mutación missense en los genes PALB2, FANCI, FANCG y FANCL, con ello reafirman el diagnóstico molecular de la anemia de Fanconi.

Así mismo dentro de los hallazgos moleculares se encontraron mutaciones de tipo missense en los genes STAT5b e IGFBP3 y nonsense en IGFBP3, atribuyendo a los mismos los responsables de las características fenotípicas del síndrome de Laron (Castilla et al., 2017). El gen STAT5b da como resultado el factor de transcripción STAT5B que regula la expresión de IGF-1, IGF-2, IGFBP3 y ALS (Castilla et al., 2017), por lo que mutaciones en dicho gen da como resultado concentraciones disminuidas de estos factores. Así mismo es importante considerar que la IGF-1 se transporta unido a IGFBP3, de tal manera que mutaciones en el gen IGFBP3 producen disminución de su proteína resultante y con ello también da lugar a la reducción de la biodisponibilidad de IGF-1.

Con estos hallazgos fenotípicos y moleculares Castilla et al. (2017) establecen el diagnóstico dual de FA y LS, dos enfermedades mendelianas raras y con una herencia autosómica recesiva en común. Sin embargo, Frias et al hacen referencia a una interpretación inadecuada de los hallazgos moleculares y fenotípicos, así como también a una insuficiencia de pruebas diagnósticas tanto para la AF como para el LS.

Frias y colaboradores recalcan el concepto de síndrome de Laron, como una enfermedad evidenciada clínicamente por su baja estatura debido a una mutación en el receptor de la hormona de crecimiento (García & Frias, 2018), cuyo hallazgo no es demostrado en el presente caso, en donde más bien se determina erróneamente que las mutaciones en los genes IGFBP3 y STAT5b son responsables de las características fenotípicas del LS. Bajo esta aclaración, si bien las mutaciones de los genes IGFBP3 y STAT5b producen rasgos fenotípicos similares a los del síndrome de Laron, no son justificación para determinar su diagnóstico, dado que esta entidad se puede congregarse dentro del grupo de insensibilidad a la hormona de crecimiento, en donde se engloban otros trastornos como por ejemplo alteraciones en la transducción de señal que resulta del receptor GH-GH, síntesis inadecuada de IGF-1, deficiencia del receptor IGF-1 o transducción de la señal defectuosa del mismo receptor.

Así mismo García & Frias (2018) hacen referencia a que el cuadro clínico que presento la paciente al momento de la consulta, que consistía en anemia infantil con biopsia de médula ósea hipocelular, baja estatura y antecedente de consanguinidad no son suficientes para afirmar el diagnóstico de FA que ya había sido establecido con anterioridad, por lo que se sugiere la prueba de fragilidad cromosómica para determinar el diagnóstico de forma definitiva. Por añadidura, Frias menciona la importancia de indagar acerca de malformaciones anatómicas que acompañan con frecuencia a la FA y que refuerzan la sospecha clínica de esta entidad para su diagnóstico certero.

Por otro lado Kashyap & Hasan (2020) presentan el caso de paciente femenina de 12 años con anemia cuya normalización requirió frecuentes transfusiones sanguíneas, de forma similar al caso anterior, este caso presento una médula hipoplásica en su biopsia. Dentro de los hallazgos genético se demostros una variación heterocigota en el gen FANCA. Sin embargo, a diferencia del caso anterior, el presente muestra una malformación uterina de tipo hipoplásico. Entre las características fenotípicas se menciona una baja estatura con niveles elevados de GH y niveles de IGF-1 disminuidos, así como retraso en el crecimiento de órganos.

Si bien es cierto Indian Journal of Medical Research considera el caso presentado por Kashyap & Hasan (2020) a un paciente con diagnóstico dual de FA y LS, en el desarrollo del mismo no se exponen las herramientas usadas para confirmar estas enfermedades, es decir, el uso de test de fragilidad cromosómica para la FA y el análisis genético del defecto del receptor de la hormona de crecimiento para el LS, lo cual pone en duda el diagnóstico planteado.

## Conclusiones

La anemia de Fanconi al igual que el síndrome de Laron constituyen dos trastornos genéticos raros, cuya característica en común es su herencia autosómica recesiva y presentan características clínicas heterogéneas, Por un lado los pacientes con FA tiene una predisposición mayor al desarrollo de neoplasias malignas a diferencia de los pacientes con LS, en donde este riesgo es casi nulo.

Las variantes genéticas involucradas con la FA son cualquier mutación existente en al menos uno de los 22 genes identificados responsables de los grupos de complementación de FA (FANC),

Las variantes genéticas responsables de la baja estatura y de un fenotipo similar al del síndrome de Laron en pacientes con anemia de Fanconi son mutaciones en los genes STAT5b y IGFBP3.

En definitiva, la anemia de Fanconi presentan una clínica muy diversa por su inestabilidad genética y en dónde la baja estatura constituye una manifestación de las múltiples alteraciones hormonales existentes, como el déficit o no de hormona de crecimiento, y en los casos en los cuales la hormona de crecimiento esta normal o elevada, no implica necesariamente un síndrome de Laron, sino más bien cualquier otra entidad perteneciente al grupo de insensibilidad a la hormona de crecimiento, en donde su principal característica es el IGF-1 disminuido.

### **Recomendaciones**

El establecimiento de un diagnóstico dual entre la anemia de Fanconi y el síndrome de Laron sigue siendo indeterminado, por la escasez de casos clínicos reportados y por falta de indagación acerca de los mecanismos genéticos involucrados en las manifestaciones fenotípicas de estas entidades. Por lo que se recomienda una indagación de más artículos reporte de casos.

Se sugiere implementar trabajos de investigación orientados a pacientes con síndrome de Laron de la ciudad de Loja, dado que existe una alta prevalencia de esta enfermedad en comparación a nivel mundial.

## REFERENCIAS

- Auerbach, A. (2009). Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 668(1-2), 4–10.  
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.01.013>
- Ballerini, M., y Ropelato, M. (2008). El receptor de la hormona de crecimiento humana (hGH) y la proteína de transporte de alta afinidad de la hGH. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo*, 45(1), 28-46.  
[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1851-30342008000100003&lng=es&tlng=en](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342008000100003&lng=es&tlng=en)
- Castilla, I., Rodriguez, J., Aguirre, G., Castorena, F., Ortiz, J., García, M., García, R., Diaz, C. & Elizondo, M. (2017). Fanconi Anemia and Laron Syndrome. *The American journal of the medical sciences*, 353(5), 425–432. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.02.001>
- Castro, L., y Pombo, M. (2003). Diagnóstico del retraso del crecimiento. *Endocrinología y nutrición*, 50(6), 216-236. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(03\)74532-X](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(03)74532-X)
- Doubaj, Y., Zrhidri, A., Elalaoui, S. C., Lyahyai, J., El Kadiri, Y., Elkassimi, N., Sbiti, A., El Kababri, M., Hessissen, L., & Sefiani, A. (2021). Clinical, cytogenetic and molecular findings in nine Moroccan patients with Fanconi anemia. *The Pan African medical journal*, 39, 72. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.39.72.27220>
- García, T., & Frias, S. (2018). In Reference to Fanconi Anemia and Laron Syndrome. *The American journal of the medical sciences*, 355(6), 614-615.
- Guevara, J., Bautista, C., Torres, C., Peña, G., Guevara, C., Palacios, C., Guevara, A., & Gavilames, A. (2021). Insights from the clinical phenotype of subjects with Laron syndrome in Ecuador. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 22(1), 59–70.  
<https://doi.org/10.1007/s11154-020-09602-4>
- Kashyap, R., & Hasan, F. (2020). Fanconi's anaemia & Laron syndrome: An enigma. *Indian Journal of Medical Research*, 152(7), 200-201.  
[https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_2317\\_19](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2317_19)

- Laron, Z., & Werner, H. (2021). Laron syndrome - A historical perspective. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 22(1), 31–41. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09595-0>
- Mehta, P., & Ebens, C. (2021). Fanconi Anemia. *Gene Reviews*: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1401/>
- MSP (2019). Protocolo para la administración del medicamento mecasemina para pacientes entre 2 y 12 años con Síndrome de Laron. *Guía de práctica clínica*. <http://salud.gob.ec>
- Mosquera, D. (03 de Febrero de 2017). Síndrome de Laron: Ecuador tiene la mayoría de casos en el mundo. *Edición Médica*. <https://www.edicionmedica.ec/secciones/salud-publica/s-ndrome-de-laron-ecuador-tiene-la-mayor-a-de-casos-en-el-mundo-89570>
- Nepal, M., Che, R., Zhang, J., Ma, C., & Fei, P. (2017). Fanconi anemia signaling and cancer. *Trends in cancer*, 3(12), 840-856. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.10.005>
- Ramírez, L., Vinuesa, D., Jácome, M., & Viteri, J. (2021). Enanismo tipo Laron, el síndrome con incidencia disminuida en diabetes y cáncer: revisión bibliográfica. *Revista Universidad y Sociedad*, 13(6), 548-554. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2218-36202021000600548&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2218-36202021000600548&lng=es&tlng=es)
- Sagaseta, M., Molina, J., Lezáun, I., Valiente, A., & Durán, G. (2003). Anemia de Fanconi: Consideraciones actuales. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 26(1), 63-78. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272003000100006&lng=es&tlng=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000100006&lng=es&tlng=pt).
- Trujillo, J. (2013). *Genética Clínica de la anemia de Fanconi*. [Tesis de doctorado, Universitat Autònoma de Barcelona] Tesis Docorals en Xarxa. <http://hdl.handle.net/10803/129106>