

CASOS CLINICOS

ANEMIA DE FANCONI
INFORME DE CINCO CASOS

JUAN IZQUIERDO-RAMÍREZ,* JORGE ARIAS Y ARIAS,*
JOSÉ M. FARFÁN-CANTO* y FABIO SALAMANCA-GÓMEZ*

Se reportan cinco casos de anemia de Fanconi de los cuales tres tenían antecedentes familiares positivos y todos malformaciones genéticas diversas. En tres de ellos se dosificó la hemoglobina fetal encontrándose aumentada y en cuatro se practicó cariotipo de sangre periférica observándose alteraciones cromosómicas de tipo estructural. Todos recibieron tratamiento con oximetolona, con lo que se obtuvo remisión parcial en tres y solamente estabilización de la hemoglobina en dos; uno falleció por hemorragia intracraneana.

La anemia aplásica fue descrita primeramente por Ehrlich en 1888,¹ pero la noción de que puede ocurrir con la base de un defecto innato de la función de la médula ósea fue presentada por Fanconi en 1927² al describir tres hermanos, de cinco a siete años de edad que presentaron anemia mortal. El carácter constitucional de este

* Del Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

padecimiento fue sugerido por la frecuencia familiar y por haber observado microcefalia, hiperpigmentación, hipogonadismo e hiperreflexia. En 1929 Vehlinger, colaborador de Fanconi, propuso el nombre de panmielocitopatía hipoplástica de tipo familiar y en 1931 Naegeli³ propuso que este síndrome recibiera el nombre de anemia de Fanconi tal y como se le conoce en la actualidad. Los defectos congénitos presentados en numerosos trabajos,^{4, 5} incluyen aquellos reportados por Fanconi, pero revisiones posteriores enfatizan la alta frecuencia de defectos esqueléticos especialmente del antebrazo y manos.⁶

En 1959, Garriga y Crosby⁷ fueron los primeros en señalar aumento de la frecuencia de malignidad en la anemia de Fanconi y en 1964 Schroeder, Aushnetz y Knapp⁸ descubrieron anomalías cromosómicas en los linfocitos de estos pacientes y reportes subsecuentes indican que dichos cambios están ya casi siempre presentes cuando la insuficiencia medular aparentemente comienza.⁹

La utilidad actual de los estudios citogenéticos es diagnóstica, sobre todo en aquellos pacientes en quienes el diagnóstico clínico resulta difícil por que no se aprecian malformaciones congénitas o éstas son mínimas, tales como hiperpigmentación o ligera microftalmia.^{10, 11}

El motivo de este trabajo es el de informar las observaciones hechas en cinco pacientes con anemia de Fanconi en niños mexicanos.

Material y métodos

Se hizo una revisión de cinco casos de anemia de Fanconi atendidos en el Servicio de Hematología, del Hospital de Pe-

diatría del Centro Médico Nacional, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en quienes se practicaron biometría hemática completa, hierro sérico y capacidad de fijación, por los métodos descritos por Dacie y Lewis.¹² La biopsia por aspiración de medula ósea del iliaco y la dosificación de inmunoglobulinas se hicieron con las técnicas habituales. La hemoglobina fetal (HbF) fue medida cuantitativamente por desnaturalización alcalina y expresada en gramos por 100 ml. por estimación simultánea de hemoglobina total. A todos los pacientes se les hicieron urografía excretora y radiografías de huesos para buscar alteraciones genéticas. En cuatro casos se realizó cariotipo de sangre periférica para investigar anomalías cromosómicas. Todos los niños fueron tratados con oximetolona a dosis de 1 mg. por Kg. de peso cada 24 hr. por tiempos variables y se transfundió sangre o sus fracciones cuando fue necesario.

La estatura y peso de los niños se percentilaron con las curvas de crecimiento y desarrollo del doctor Ramos Galván en niños mexicanos.

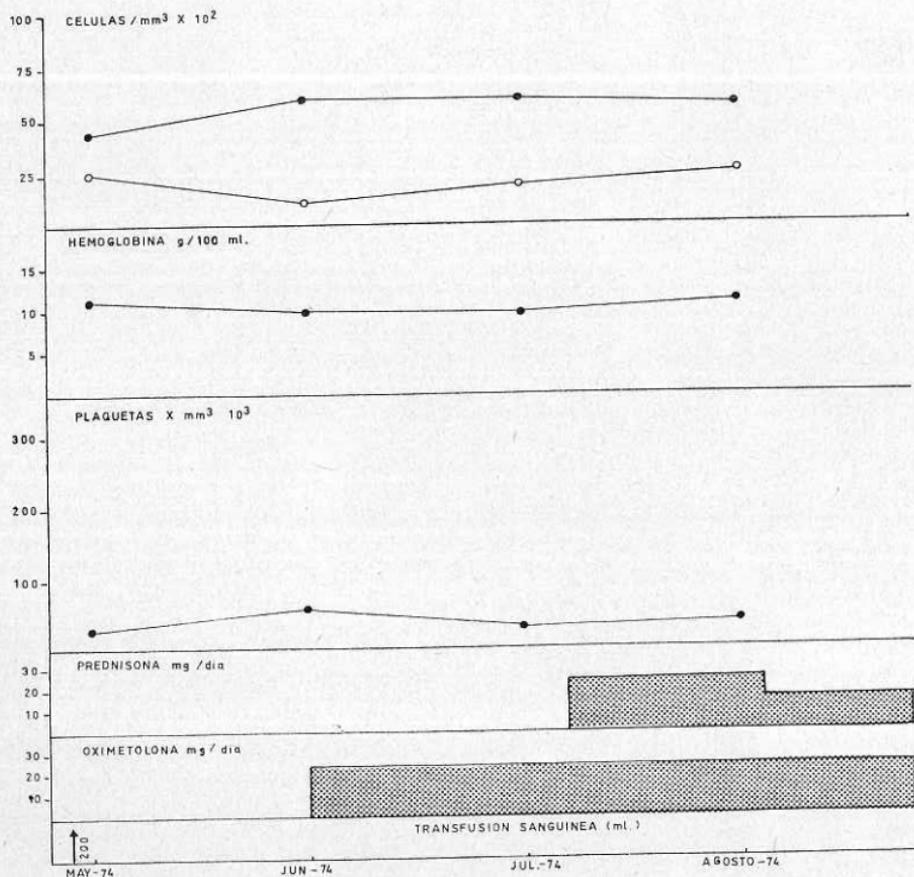
Presentación de los casos

CASO No. 1

A.C.H.A. Paciente del sexo masculino, productor del tercer embarazo y de parto normal. Su padre y madre de 44 y 42 años de edad respectivamente al momento del nacimiento. Un hermano de 10 años de edad con diagnóstico de anemia de Fanconi. No existen antecedentes de contacto con sustancias mielotóxicas. Fue visto por primera vez el 7 de mayo de 1974 a la edad de 6 años, con padecimiento de tres años de evolución caracterizado por manifestaciones de anemia y epistaxis frecuentes. Durante tres años recibió tratamiento médico no especificado en otro centro hospitalario y un mes antes se le

transfundió un paquete de glóbulos rojos por presentar anemia secundaria a epistaxis. A la exploración física se encontró estatura de 100 cm. y peso de 16 Kg. ambos por debajo de la percentila tres. Coloración de piel y conjuntivas normales, pabellones auriculares pequeños, prepucio redundante y equimosis en diversas partes del cuerpo. La biometra hemática demostró hemoglobina de 11.2 g. por ciento, hematócrito de 34, concentración media de hemoglobina globular de 32, reticulocitos de 1.2 por ciento, leucocitos 4 600 por mm^3 , neutrófilos absolu-

tos 1150 por mm^3 y plaquetas 26 000 por mm^3 . La determinación de hierro sérico fue de 194 microgramos por 100 mililitros y la capacidad de captación de hierro de 250 microgramos. La biopsia por aspiración de médula ósea demostró hipocelularidad, ausencia de megacariocitos y un incremento de los linfocitos. No se practicó dosificación de hemoglobina fetal y la urografía excretora y estudio radiológico de huesos fueron normales. El cariotipo demostró aumento en la proporción de rompimientos cromosómicos.



1 Evolución de los parámetros hematológicos en el caso número 1.

Se hizo el diagnóstico de anemia de Fanconi y se inició tratamiento con oximetolona a dosis de 25 mg. diarios y, por la presencia de epistaxis secundaria a trombocitopenia, prednisona a dosis de 25 mg. al día que posteriormente se disminuyó a 15 mg. Actualmente tiene cuatro meses de evolución y las cifras de hemoglobina y de hematócrito se han estabilizado sin necesidad de transfusión sanguínea, los leucocitos y neutrófilos se han normalizado y la trombocitopenia persiste sin modificaciones (fig. 1).

CASO N.º 2

A.M.J. Paciente del sexo masculino, producto del tercer embarazo y de parto normal. Su padre y madre de 39 y 36 años de edad respectivamente al concebirlo. Tiene un hermano de seis años de edad con diagnóstico de anemia de Fanconi. Existen antecedentes de contacto con insecticidas desde hace dos años. Entre sus antecedentes personales refieren gastroenteritis frecuentes, hepatitis infecciosa a los tres años de edad, varicela y sarampión a los seis años. Antecedentes quirúrgicos: a los cinco años resección de un dedo pulgar accesorio derecho. Transfusiones sanguíneas en cinco ocasiones.

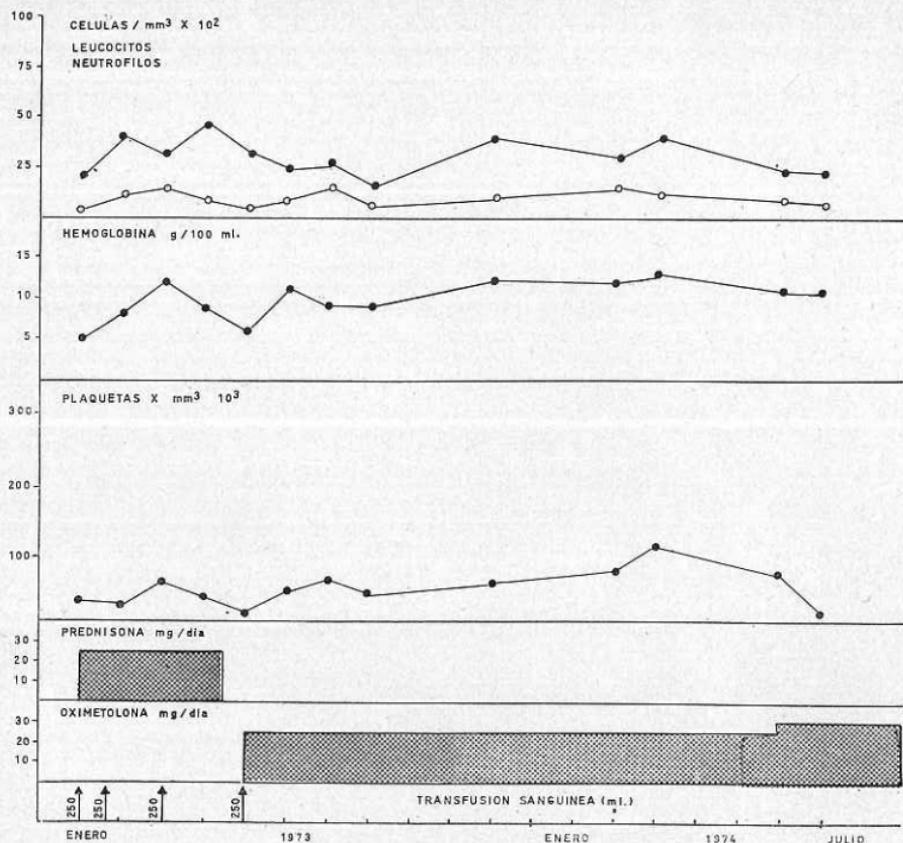
Fue visto por primera vez en nuestro servicio en enero de 1973 a los 10 años de edad, con padecimiento de aproximadamente tres años de evolución caracterizado por manifestaciones de anemia y epistaxis frecuentes. Durante dos años, en forma intermitente, fue tratado con prednisona a dosis no especificadas y transfusiones sanguíneas. A la exploración física se encontró un peso de 28 Kg. y estatura de 122 cm., ambas por debajo de la percentila tres. Palidez generalizada de piel y conjuntivas, hipotrofia de pabellones auriculares los cuales se encuentran con implantación baja y alados, campos pulmonares sin patología, en región precordial taquicardia de 140 por minuto y soplo funcional en mesocordio. Equimosis en diversas partes del cuerpo. La biometría hemática demostró pancitopenia con hemoglobina de 5.2 g. por ciento, hematócrito de 15 por ciento, leucocitos 2 000 por mm^3 , neutrófilos absolutos de 660 mm^3 y plaquetas 32 000 por mm^3 . La determinación de hierro sérico fue de 169 microgramos y la capacidad

de fijación de hierro de 212 microgramos. La biopsia por aspiración de medula ósea demostró hipocelularidad, ausencia de megacariocitos e incremento de los linfocitos. La dosificación de hemoglobina fetal fue de 16.5 por ciento y las cifras de inmunoglobulina fueron normales. El estudio radiológico de huesos reveló espina bífida y la urografía excretora fue normal. El cariotipo de sangre periférica demostró aumento en la proporción de los rompimientos cromosómicos. Se integró el diagnóstico de anemia de Fanconi y se inició tratamiento con prednisona 20 mg. al día y ácido fólico 5 mg. diarios. Posteriormente se suspendió la prednisona y se inició oximetolona 25 mg. diarios incrementada más tarde a 30 mg., dosis que recibe hasta el momento actual. Su evolución se caracterizó durante los primeros cuatro meses que recibió prednisona, por acentuación de la anemia condicionada en ocasiones por epistaxis profusas. Sin embargo, posteriormente y coincidiendo con la administración de oximetolona las cifras de hemoglobina y de hematócrito se han estabilizado desde hace 16 meses sin necesidad de transfusión sanguínea y la leucopenia y trombocitopenia han permanecido sin variaciones importantes (fig. 2).

CASO N.º 3

M.A.R. Paciente del sexo masculino, producto del octavo embarazo, y de parto normal. Su padre y madre de 31 años de edad al momento del nacimiento. Un hermano que correspondió al decimoprimer embarazo tuvo síndrome de Down y falleció a los 7 meses de bronconeumonía. Entre sus antecedentes personales destacan enuresis hasta los 8 años de edad, a los 10 meses sarampión, a los cuatro años ascariasis, a partir de los 6 años faringoamigdalitis frecuentes, a los 7 años varicela y a los 8 años parotiditis. No hay antecedentes de contacto con sustancias mielotóxicas.

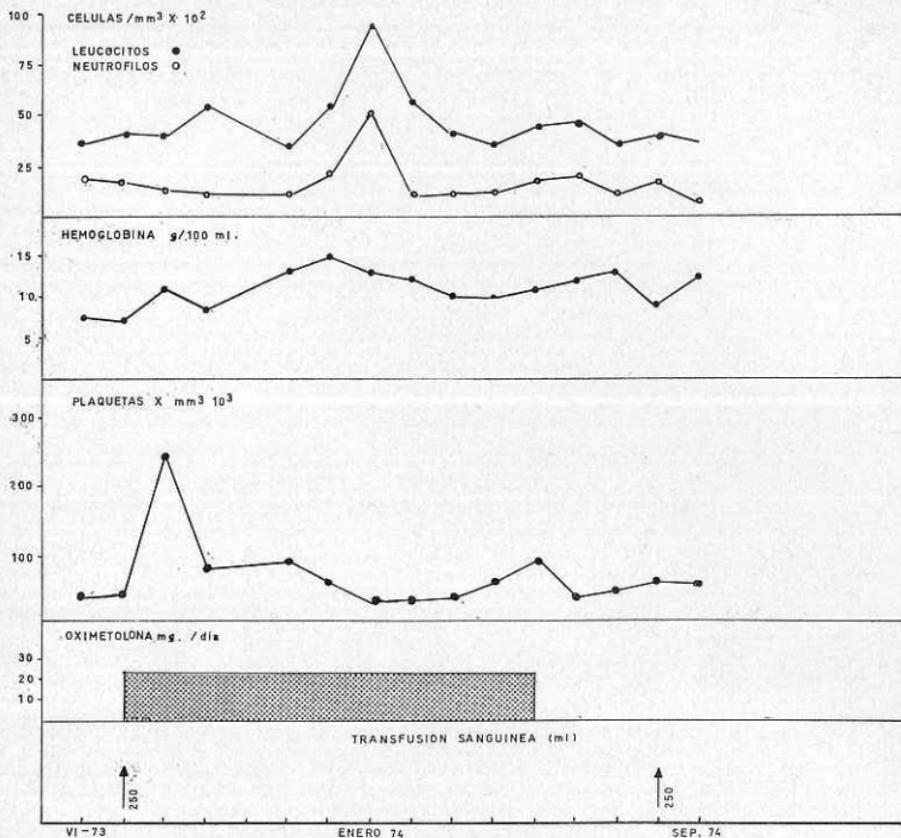
Fue visto por primera vez en junio de 1973 a la edad de 9 años, con padecimiento de seis días de evolución, caracterizado por manifestaciones de anemia. A la exploración física se encontró peso de 26 Kg. en la percentila 25 y la talla 119 cm. por debajo de la percentila tres. Palidez generalizada de piel y conjuntivas, hiperpigmentación de la piel, hiperexten-



2 Evolución de los parámetros hematológicos en el caso número 2.

sión de las articulaciones de los dedos de las manos y talla corta. La biometría hemática demostró pancitopenia con hemoglobina de 7.5 g. por ciento, hematócrito de 26, concentración media de hemoglobina globular de 32, reticulocitos de 1.4 por ciento, leucocitos 3 770 por mm³ con neutrófilos absolutos 1 813 por mm³ y plaquetas 4 000 por mm³. La determinación de hierro sérico fue de 165 microgramos y la capacidad de fijación de hierro de 130 microgramos. La biopsia por aspiración de médula ósea demostró hipocelularidad, ausencia de megacariocitos y un incremento de las células plasmáticas. No se dosificó hemo-

globina fetal y las cifras de inmunoglobulinas fueron normales. La urografía excretora y el estudio radiológico de huesos fueron normales. No se practicó cariotipo. Se hizo el diagnóstico de anemia de Fanconi y se inició tratamiento con oximetolona, 30 mg. diarios y ácido fólico 5 mg. al día. En esta misma fecha se le transfundieron 250 ml. de glóbulos rojos en paquete. Su evolución ha sido satisfactoria ya que las cifras de hemoglobina y leucocitos se han estabilizado y las plaquetas se han mantenido en cifras que lo han protegido de sangrados. El 8 de junio de 1974 se suspendió la oximetolona por presentar alteraciones en las



3 Evolución de los parámetros hematológicos en el caso número 3.

pruebas funcionales hepáticas consistentes en elevación de las transaminasas glutámico oxaloacética a 86 unidades y de la glutámico pirúvica a 126 unidades manteniéndose sin tratamiento hasta el momento actual. En el mes de julio de 1974 presentó anemia secundaria a epistaxis que se controló con transfusión de glóbulos rojos en paquete (fig. 3).

CASO NO. 4

B.C.F. Paciente del sexo masculino, producto del cuarto embarazo y de parto normal. Su padre y madre de 43 y 38 años respectiva-

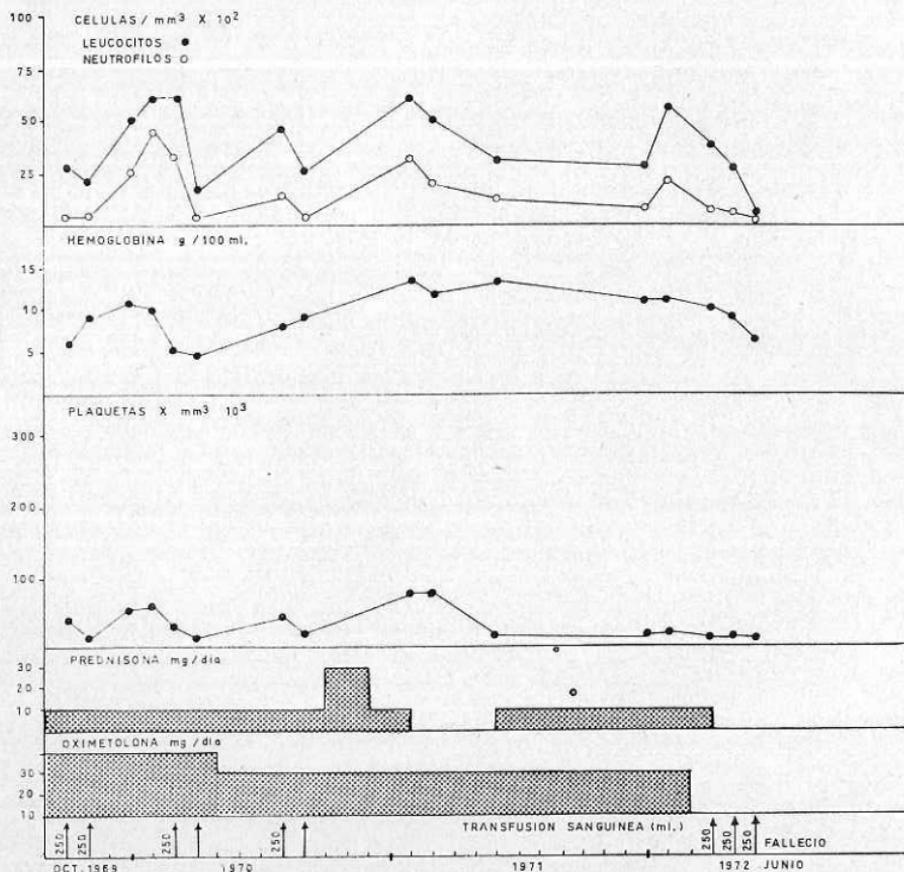
mente al concebirlo. Un hermano muerto con anemia de Fanconi a los 11 años de edad. A los 2 años de edad se le practicó resección quirúrgica de dedo supernumerario a nivel de pulgar derecho.

Fue visto por primera vez en mayo de 1967 a la edad de cinco años, con padecimiento de dos semanas de evolución caracterizado por manifestaciones de anemia. A la exploración física presentaba peso de 17 Kg. en la percentila 25 y talla de 105 cm. en la percentila tres. Palidez de tegumentos y equimosis en diversas partes del cuerpo. La biometría hemática demostró pancitopenia con hemoglobina de 7.5 g.

por ciento, hematócrito de 24, concentración media de hemoglobina globular de 31, reticulocitos de 0.8 por ciento, leucocitos 2 750 por mm^3 , neutrófilos absolutos 621 por mm^3 y plaquetas 8 000 por mm^3 . La determinación de hierro sérico fue de 76 microgramos y la capacidad de fijación del hierro de 100 microgramos. La biopsia por aspiración de médula ósea demostró hipocelularidad con megacariocitos disminuidos. La dosificación de hemoglobina fetal fue de 13 por ciento y las inmunoglobulinas fueron normales. La urografía excretora fue normal y la edad ósea de acuer-

do con la cronológica. El cariotipo de sangre periférica demostró aumento en la proporción de rompimientos cromosómicos.

Se hizo el diagnóstico de anemia de Fanconi y se inició el tratamiento con oximetolona o dosis de 10 mg. diarios. Su evolución se caracterizó durante los primeros cuatro años por manifestaciones de anemia y epistaxis intermitentes, requiriendo de transfusiones sanguíneas frecuentes. En marzo de 1971 presentó invaginación intestinal por lo que se realizó laparatomía y desinvaginación por taxis, seguida de evolución satisfactoria. Posteriormente tuvo



4 Evolución de los parámetros hematológicos en el caso número 4.

múltiples ingresos al hospital en relación con procesos infecciosos diversos, manifestaciones de anemia y epistaxis profusas, que se trataron con transfusiones en varias ocasiones de sangre o sus fracciones. Se continuó con oximetolona asociada a veces a prednisona, teniéndose que suspender algunas veces por alteración de las pruebas funcionales hepáticas. En los últimos meses se observó una acentuación de la pancitopenia y falleció el 11 de junio de 1972 por hemorragia intracraneana (fig. 4).

CASO NO. 5

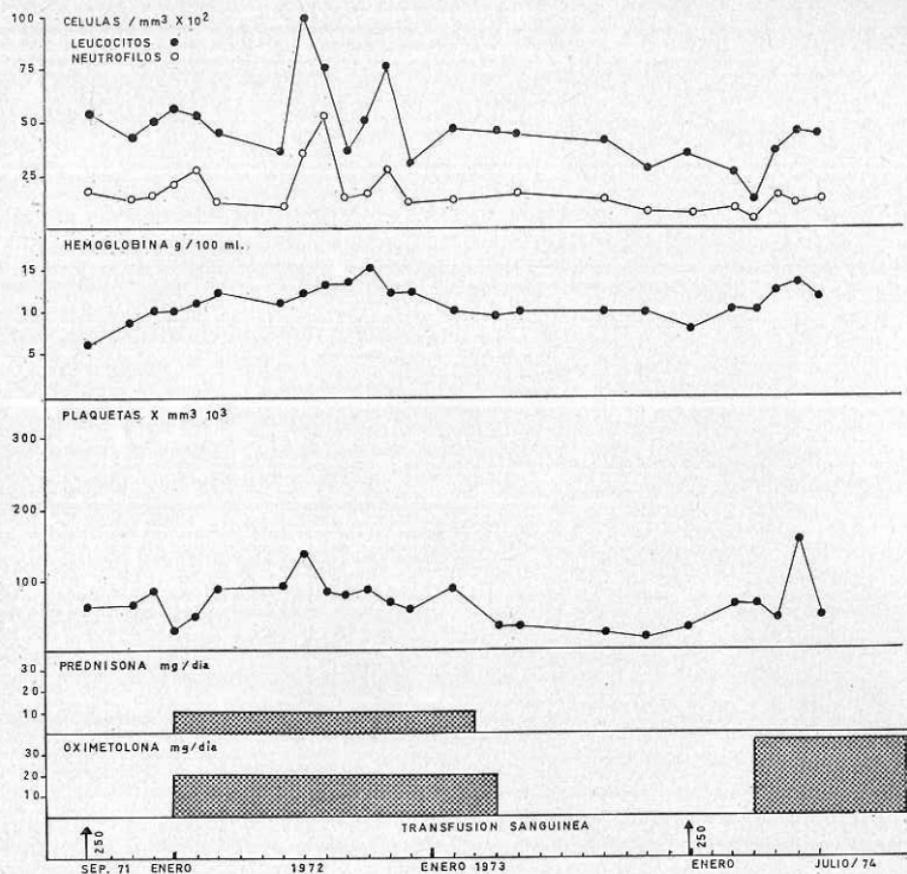
A.CH.V.A. Paciente del sexo masculino, producto del segundo embarazo y de parto normal. Padre y madre de 23 y 30 años de edad respectivamente. Fue visto por primera vez en septiembre de 1971 a los 10 años de edad por padecimiento de aproximadamente siete años de evolución, caracterizado por retardo en el crecimiento, epistaxis frecuentes e hiperpigmentación. A la exploración física peso de 24 Kg. entre la percentila 25 y 50 y estatura de 95 cm. por debajo de la percentila tres. Talla baja, facies senil, implantación anormal del pelo en la frente, agenesia del conducto auditivo externo derecho, hipoacusia bilateral de tipo conductivo, palidez de conjuntivas, nevos pigmentarios en cara, cuello corto, hipodesarrollo genital con escroto hiperpigmentado y ocupado por testículos pequeños, acortamiento de miembro pélvico derecho, hiperpigmentación de piel y mucosas y el estudio psicométrico demostró debilidad mental profunda. La biometría hemática demostró hemoglobina de 5.8 g. por ciento, hematócrito de 22, concentración media de hemoglobina globular de 31, reticulocitos de 0.6 por ciento, leucocitos $5\,400\text{ mm}^3$, neutrófilos absolutos $1\,674\text{ por mm}^3$ y plaquetas $62\,000\text{ por mm}^3$. La determinación de hierro sérico fue de 190 microgramos y la capacidad de fijación del hierro de 100 microgramos. La biopsia por aspiración de médula ósea demostró hipocelularidad y moderado incremento de los linfocitos y células plasmáticas. La dosificación de hemoglobina fetal fue de 14 por ciento. La radiografía de pelvis y medición de miembros inferiores reportó vasculación de la pelvis con asimetría de la misma y acortamiento del miembro pélvico derecho de 2 cm. La edad

ósea radiológica correspondió a la de un niño de cinco años. Se realizaron los siguientes estudios que resultaron normales: pruebas de función tiroidea, gammagrama tiroideo, prueba de Schilling, aminograma urinario, inmunoglobulinas, dosificación de 17-cetosteroides, 17-hidroxycorticoides y 17-cetogénicos, yodo butanólico y cariotipo de sangre periférica. El electroencefalograma indicó escasa actividad anormal cortical y subcortical paroxística lenta de bajo voltaje en todas las derivaciones.

Se hizo el diagnóstico de anemia de Fanconi y se inició tratamiento con oximetolona a dosis de 20 mg. diarios. Su evolución se ha caracterizado por remisiones temporales con recaídas cuando se suspende la oximetolona por alteración de las pruebas funcionales hepáticas. En términos generales la evolución ha sido satisfactoria ya que las cifras de hemoglobina se han estabilizado, los leucocitos y los neutrófilos absolutos han permanecido la mayor parte de las veces en cifras normales y las plaquetas se han mantenido bajas pero en cifras que lo han protegido de sangrados (figura 5).

Resultados

De los cinco casos con diagnóstico de anemia de Fanconi revisados, todos correspondieron al sexo masculino y la edad de las madres al nacer los niños fue por arriba de los 30 años. En tres niños existía antecedente de anemia de Fanconi en un hermano y las manifestaciones clínicas se presentaron, en cuatro, después de los seis años de edad y en uno a los tres años, siendo los síntomas más sobresalientes anemia y sangrados. En todos existían alteraciones genéticas (cuadro 1) y cuatro tuvieron talla baja ya que las estaturas se encontraron por debajo de la percentila tres de las curvas de crecimiento y desarrollo de Ramos Galván en niños mexicanos. En relación con los exámenes de laboratorio cuatro tuvieron pancitopenia y uno bicitopenia ya que los leucocitos



5 Evolución de los parámetros hematológicos en el caso número 5.

fueron normales, sin embargo posteriormente presentó leucopenia en cifras variables (cuadro 2). En todos la biopsia por aspiración de medula ósea demostró hipocelularidad, con incremento de los linfocitos en dos y de las células plasmáticas en uno. En tres casos se dosificó hemoglobina fetal la cual se encontró aumentada y el hierro sérico se encontró aumentado en cuatro y normal en uno. En cuatro

se practicó cariotipo en sangre periférica encontrándose anomalías en tres casos, consistentes en un aumento en la proporción de los rompimientos cromosómicos.

Todos los pacientes se trataron con oximetolona y en 3 se logró una remisión parcial ya que se normalizaron la hemoglobina y los leucocitos, pero ha persistido la trombocitopenia (casos 1, 3 y 5). En

Cuadro 1 Anomalías congénitas en 5 casos de anemia de Fanconi

	Casos				
	1	2	3	4	5
1. Incidencia familiar	+	+	-	+	-
2. Talla corta	+	+	+	-	+
3. Pabellones auriculares hipotróficos	+	+	-	-	-
4. Implantación baja de pabellones auriculares	-	+	-	-	-
5. Hiperpigmentación de la piel	-	-	+	-	+
6. Polidactilia	-	+	-	+	-
7. Facies senil	-	-	-	-	+
8. Agenesia de conducto auditivo externo	-	-	-	-	+
9. Desarrollo genital	-	-	-	-	+
10. Acortamiento de miembro pélvico	-	-	-	-	+
11. Retardo mental profundo	-	-	-	-	+
12. Espina bífida	-	+	-	-	-
13. Hipoacusia bilateral	-	-	-	-	+
+ = presente	- = no presente				

dos casos (caso 2 y 4) únicamente se ha normalizado la hemoglobina y cuando ha descendido se ha debido a sangrados profusos. La única complicación observada por la administración de anabólicos proteicos fue la alteración de las pruebas funcionales hepáticas que se normalizaron

al suspender el medicamento. El tiempo de evolución más largo a partir de cuando se hizo el diagnóstico es de 10 años (caso 5) y sólo uno ha fallecido (caso 4) por hemorragia intracraneana.

Comentario

La anemia de Fanconi es una pancitopenia causada por producción insuficiente de la medula ósea, que puede ocurrir con o sin antecedentes familiares de este padecimiento, con o sin asociación de malformaciones congénitas y por lo regular con anomalías citogenéticas características.^{6, 8, 9, 20} De nuestros cinco casos, tres tuvieron antecedentes familiares positivos, todos cursaron con malformaciones congénitas y en 3 de 4 casos en los que se practicó cariotipo de sangre periférica presentaron alteraciones cromosómicas de tipo estructural.

A partir del trabajo original en 1927,² alrededor de 200 casos similares han sido informados. En nuestro país, el único caso publicado es el de Gutiérrez y col. en 1973,¹⁴ sin que esto quiera decir que sean los únicos.

Hasta el momento actual se considera que las malformaciones con que cursa este síndrome son de origen genético y al pa-

Cuadro 2 Alteraciones hematológicas al hacerse el diagnóstico de anemia de Faconi

	Casos				
	1	2	3	4	5
Hemoglobina g. por 100 ml.	11.2	5.2	7.5	7.5	5.8
Leucocitos por mm ³	4 600	2 000	3 770	2 750	5 400
Neutrófilos absolutos por mm ³	1 150	660	1 813	621	1 674
Plaquetas por mm ³	26 000	32 000	4 000	8 000	62 000
Reticulocitos %	1.2	1	1.4	0.8	0.6
Medula ósea	Hipocelular	Hipocelular	Hipocelular	Hipocelular	Hipocelular
Hemoglobina fetal g. por 100 ml.	—	16.5	—	13	14

recer con carácter autosómico recesivo y de bajo grado de penetrabilidad. Se ha descrito mayor frecuencia cuando hay consanguinidad paterna o infecciones en los primeros meses del embarazo.⁶ En nuestros casos, el promedio de edad en las madres al nacimiento fue alto, alrededor de 35 años, cosa semejante a lo que ocurre en el síndrome de Down en que el promedio es de 35.1 años.²⁰

La anemia de Fanconi es un padecimiento casi exclusivo de la niñez, con manifestaciones clínicas que comienzan por lo general en el primer decenio de la vida y con una frecuencia global según el sexo de 3:2 con predominio de varones,^{6, 13, 20} características encontradas en nuestros pacientes.

Este padecimiento clínicamente se caracteriza por anemia, hemorragias, infecciones y anomalías congénitas que pueden ser múltiples.¹³⁻¹⁶ En algunos casos, el diagnóstico se ha sospechado antes de comenzar las alteraciones hematológicas en niños que presentan ciertas anomalías congénitas,¹⁶ antecedentes familiares positivos, aumento de la concentración de la hemoglobina fetal¹⁸ o cambios citogenéticos característicos.^{11, 18}

La falta de historia familiar o malformaciones genéticas en algunos pacientes ha sugerido que una alteración inducida en el desarrollo fetal es responsable de dichas anomalías,²⁰ sin embargo, ninguna droga o condición ambiental ha parecido ser responsable. Son múltiples las malformaciones informadas, las más frecuentes hiperpigmentación de la piel, deformidades en el esqueleto, detención del crecimiento, microcefalia, alteraciones renales, microoftalmia, deformidades en el pabellón de la oreja, hipogenitalismo, hipospadias, cardiopatías y otros.^{2, 4, 11-15}

Las malformaciones encontradas en nuestros pacientes son muy diversas y se enumeran en la cuadro 1.

El dato básico en sangre periférica es la pancitopenia. Los eritrocitos son característicamente macrocitos, por lo que Fanconi en su informe inicial propuso el nombre de "anemia perniciosiforme".²

En la mayoría de los pacientes se ha informado aumento de la concentración de hemoglobina fetal, como se vio en tres de nuestros pacientes en los cuales se dosificó, y en algunos casos ha precedido a la aparición de anomalías en sangre periférica.¹⁸

Se han advertido anomalías inconstantes en el metabolismo del ácido fólico y vitamina B₁₂. Los estudios de sobrevida de eritrocitos autólogos han indicado que la vida de los eritrocitos es normal en algunos pacientes⁴ y está disminuida en otros.²¹

Se han hecho muchos ensayos para identificar una anomalía metabólica intrínseca constante de los eritrocitos en la anemia de Fanconi, debido a la frecuencia con que se advierte aumento del número de reticulocitos y disminución de la sobrevida de los glóbulos rojos. Se han informado de valores normales y anormales para la glucólisis de eritrocitos, hexocinasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, ATP y ATPasa.^{9, 22} Se desconoce la base de estos resultados variables, pero pudieran guardar relación con distintas fases de la enfermedad en que se estudiaron los pacientes, o con heterogeneidad del defecto subyacente.

La biopsia por aspiración de medula ósea en todos nuestros casos fue hipoceleular, pero también puede ser normo o hiperceleular, dependiendo de los focos de hematopoyesis.^{13, 20, 22}

Como ya ha sido descrito por otros autores,^{13, 23} en tres de nuestros casos en que se determinó hemoglobina fetal se encontró aumentada, lo cual parece ser debido más que a un defecto genético primario a una eritropoyesis inmadura.²⁴

En 1964, Schroeder y col. descubrieron varios datos citogenéticos poco corrientes en dos hermanos con anemia de Fanconi,⁸ consistentes en mayor susceptibilidad de los cromosomas a experimentar roturas. Después se ha informado de más de 40 pacientes con anemia de Fanconi y anomalías citogenéticas semejantes, como sucedió en 3 de 4 de nuestros casos en quienes se hizo cariotipo de sangre periférica. En los dos grupos de casos más numerosos informados en la literatura el 82 por ciento de los pacientes tenían datos cromosómicos anormales.²⁰ La utilidad actual de dicho estudio es diagnóstica, pues se observan en pacientes con malformaciones congénitas mayores y menores. La noción de que las anomalías citogenéticas en la anemia de Fanconi pudieran ser la base de la transformación maligna es interesante. Observaciones anteriores de hiperfragmentación cromosómica en otras circunstancias en el ser humano y animales, con relación comprobada con oncogenicidad, de la índole de virosis, exposición a la radiación y contacto químico, hacen interesante la hipótesis.¹³ Además en el síndrome de Bloom y otros trastornos heredados,⁹ se han descrito roturas cromosómicas y frecuencia alta de leucemia.

El pronóstico a largo plazo para niños con anemia de Fanconi no puede precisarse. Antes del uso de la androgenoterapia, pocos pacientes vivían más de 2 años después de comenzar las anomalías hematológicas. Sin embargo, con el tratamiento

a base de anabólicos proteicos derivados de la testosterona, se han obtenido mejores resultados,^{23, 25, 26} ya que la mayoría de los pacientes presentan remisión parcial como sucedió en tres de nuestros casos, en los cuales se normalizaron la hemoglobina y los leucocitos, pero persistió la trombocitopenia. En algunos casos la remisión puede ser permanente.^{4, 27}

La mayor parte de los niños fallecen antes de los dos años de evolución.⁶ En nuestros casos el tiempo de evolución más largo a partir de cuando se hizo el diagnóstico es de 10 años (caso 5). Las principales causas de muerte son la anemia grave, hemorragia o infecciones.

REFERENCIAS

1. Ehrlich, P.: *Über einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks*. Charite Ann. 13:300, 1888.
2. Fanconi, G.: *Familiäre infantile periziosaartige anaemia (pernizioses Blutbild und Konstitution)*. J. G. Kinderheilk. 117:257, 1927.
3. Naegeli, O.: *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*. Julius Springer, 5a. ed., 1931.
4. Dawson, J. P.: *Congenital pancytopenia associated with multiple congenital anomalies (Fanconi Type)*. Pediatrics 15:325, 1955.
5. Esparza, A. y Thompson, W. R.: *Familial hypoplastic anemia with multiple congenital anomalies (Fanconi's syndrome)*. Report of three cases. Rhode Island Med. J. 49:103, 1966.
6. Estren, S. y Dameshek, W.: *Familial hypoplastic anemia of childhood*. Amer. J. Dis. Child. 73:761, 1947.
7. Garriga, S. y Crosby, W. H.: *Incidence of leukemia in families of patients with hypoplasia of marrow*. Blood 14:1008, 1959.
8. Schroeder, T. M.; Aushuetz, F. y Knapp, A.: *Spontane chromosomenabberationen bei familiärer pannyelopathie*. Humangenetik 1:194, 1964.
9. Schroeder, T. M. y Kurth, R.: *Spontaneous chromosomal breakage and high incidence of leukemia in inherited disease*. Blood 37:96, 1971.
10. McDonough, E. R.: *Fanconi anemia syndrome*. Arch. Otolaryng. 92:284, 1970.

11. Zaivov, R.: *Familial aplastic anaemia without congenital malformations*. Acta Paediat. Scand. 58:151, 1969.
12. Dacie, J. y Lewis, S. M.: *Practical haematology*. 4a. ed. Londres, 1968.
13. Ahuya, B. K.: *Fanconi's anemia. Report of three cases*. Indian J. Paediat. 36:284, 1969.
14. Gutiérrez, R. M.; Díaz, G. L.; Quezada, A. J.; Fainstein, D. V. y González, C. R.: *Fanconi anaemia. Report of a case*. Rev. Inv. Clin. 25:189, 1973.
15. Gellis, S.: *Picture of the month. Fanconi's anemia. (Chronic pancytopenia with multiple multiple congenital abnormalities)*. Amer. J. Dis. Child. 113:582, 1967.
16. Juhl, J.: *Radiologic findings in Fanconi's anemia*. Radiology 89:646, 1967.
17. Nilsson, L. R.: *Fanconi's anemia*. Acta Paediat. Scand. 49:518, 1960.
18. Bloom, G. E.: *Chromosome abnormalities in constitutional aplastic anemia*. New Eng. J. Med. 274:8, 1966.
19. Shahidi, N. T.: *Alkali-resistant hemoglobin in aplastic anemia of both acquired and congenital types*. New Eng. J. Med. 266:117, 1962.
20. Fanconi, G.: *Familial constitutional pannyelopathy, Fanconi's anemia (F.A.). I. Clinical aspects*. Seminars Hemat. 4:233, 1967.
21. Nathanson, S. D.: *Constitutional aplastic anaemia (Fanconi Type): Case presentation and review of the literature*. S. Afr. Med. J. 42:1159, 1968.
22. Syllm Rapaport, I.: *Haemolysis in Fanconi's anaemia*. German Med. Monthly 10:269, 1965.
23. McCredie, E.: *Oxymetholone in refractory anemia*. Brit. J. Haemat. 17:341, 1969.
24. Macciotta, A.: *Ulteriore studio sulla sindrome anemica panemocitopenica di Fanconi con particolare riguardo a possibili aspetti di alterazione cromasomica*. Ann. Ital. Paediat. 18:2, 1965.
25. Sánchez-Medal, L.; Pizzuto, J.; Torre-López, E. y Derbez, R.: *Effect of oxymetholone in refractory anemia*. Arch. Intern. Med. (Chicago) 113:721, 1964.
26. Sánchez-Medal, L.; Gómez-Leal, A.; Duarte, L. y Rico, M. G.: *Anabolic androgenic steroids in the treatment of acquired aplastic anemia*. Blood 34:283, 1969.
27. McDonald, R. y Mibashan, R. S.: *Prolonged remission in Fanconi type anemia*. Helv. Paediat. Acta 23:566, 1968.