

Presentación de casos

ANEMIA DE FANCONI

Se presentan tres casos de anemia de Fanconi, atendidos en la Unidad del Hematología del Hospital Universitario Ramón González Valencia con edades al momento de diagnóstico entre 6 y 13 años, dos de sexo femenino, dos eran hermanos. Todos presentaban baja talla para la edad y malformaciones congénitas diversas. Todos los pacientes recibieron tratamiento con esteroides y andrógenos. Un paciente falleció después de diez años de evolución, por sepsis y otro falleció tras ocho años de evolución, por hemorragia masiva. El tercer paciente se encuentra actualmente en control. Se hace una breve revisión de la literatura.

INTRODUCCIÓN

La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad heredada con carácter autosómico recesivo, que se caracteriza por el desarrollo gradual de pancitopenia en la niñez (1) asociada a múltiples anomalías congénitas, citogenéticas y relacionada con alta incidencia de enfermedades malignas, especialmente leucemia monocítica y mielomonocítica agudas (2). Se considera una enfermedad muy infrecuente y se han publicado un poco más de 300 casos en la literatura mundial.

En 1927 Fanconi describió tres casos de anemia mortal en tres hermanos de cinco a siete años de edad. Posteriormente en 1929 Vehliger propuso el nombre de panmielocitopatía hipoplástica de tipo familiar, y en 1931 Nageli le dio el nombre definitivo de anemia de Fanconi (3). Es un padecimiento casi exclusivo de la niñez. La mayoría de los pacientes inician su sintomatología en la edad escolar, siendo rara la presentación clínica en la lactancia (4). El desarrollo de la enfermedad es gradual y los síntomas se relacionan principalmente con la pancitopenia progresiva, así las manifestaciones iniciales como patequias, equimosis, epistaxis o sangrado gastrointestinal son atribuibles a la trombocitopenia y posteriormente se hacen evidentes los signos de anemia (5). Globalmente la proporción por sexos es de tres a dos, con predominio de varones (3). Son múltiples las malformaciones observadas en la AF, siendo más frecuentes las anomalías esqueléticas (70%), especialmente en antebrazos y manos, las alteraciones renales, el retraso pondoestatural, la hiperpigmentación de la piel (manchas café con leche) y las deformidades e implantación baja de los pabellones auriculares (6). En 1964 Schroeder, Aushnetz y Knapp describieron las anomalías cromosómicas en los linfocitos de pacientes con AF. Actualmente esta enfermedad se incluye dentro de los síndromes de inestabilidad cromosómica (3).

La dosificación de la hemoglobina fetal (HbF) da un resultado alto del orden de 5 a 15%, lo cual es de gran valor diagnóstico (2-5). Sin embargo debe tenerse en cuenta que también puede encontrarse elevada, aunque en menor proporción en niños con aplasia adquirida, talasemia, persistencia hereditaria de la HbF y en la leucemia mieloide crónica juvenil. El

tratamiento (5) incluye un manejo sintomático de la pancitopenia, semejante al utilizado en los niños con anemia aplásica adquirida, con anabólicos, corticosteroides y transfusión sanguínea cuando sea necesario. El trasplante de médula ósea (7) en niños con AF ofrece otra alternativa de tratamiento, sin embargo la experiencia a largo plazo es limitada.

Presentación de los casos

Caso 1. HC.093325, LSDV. Paciente femenino de 23 años, procedente de Bucaramanga. Producto del primer embarazo (padre de 31 y madre de 21). Antecedentes: sarampión en la infancia, epistaxis ocasionales y sangrado abundante postexodoncias. Hermano con diagnóstico de AF (Caso 2). Consultó por primera vez en diciembre de 1976 a la edad de 13 años, por hemorragia genital profusa de 20 días de evolución.

La exploración clínica reveló paciente con marcada palidez mucocutánea, taquicardia con soplo sistólico grado II/IV en mesocardio, sin visceromegalias; hiperpigmentación de la piel, agenesia del dedo pulgares (Figura 1), implantación baja de cabello, pabellones auriculares pequeños y de implantación baja, retardo pondoestatural y sangrado genital abundante con genitales externos de características normales. El cuadro hemático mostró: Hemoglobina 6.3 gm%, hematocrito 20%, leucocitos 2.100mm^3 , linfocitos 76%, neutrófilos 21%, cayados 1%, monocitos 1%, eosinófilos 1%, plaquetas 56.000mm^3 . El aspirado de médula ósea reveló aplasia medular; la radiografía de miembros superiores mostró hipoplasia del radio derecho (Figura 2).

Se le hizo diagnóstico de AF y se inició tratamiento con complejo B, prednisona y enantato de metelona. La evolución fue favorable durante los primeros cinco años, manteniéndose con discreta pancitopenia, sin complicaciones de ninguna especie. La paciente abandonó el tratamiento y los controles médicos durante dos años. Posteriormente siguió en controles periódicos permaneciendo con cifras flemáticas estables. En enero de 1985 presentó gingivorragias y un mes después fue hospitalizada por edema agudo del pulmón pos-

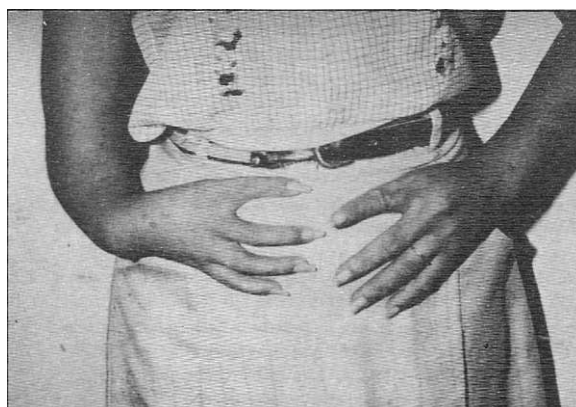


Figura 1. Caso 1. Nótese las deformidades de las manos y del antebrazo derecho. Se observan algunas manchas hiperpigmentadas.

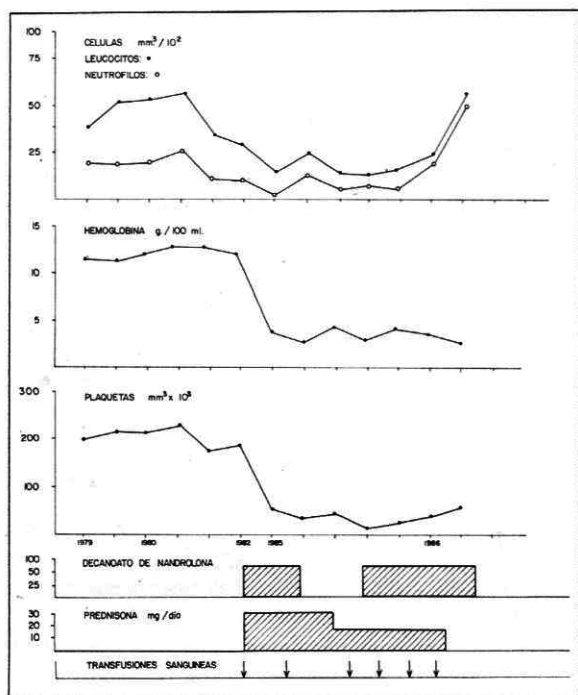


Figura 2. Evolución de los parámetros hematológicos del caso 1.

transfusión de sangre total. En junio del mismo año fue nuevamente hospitalizada por enfermedad diarreica aguda y neumonía basal derecha. Desde entonces su evolución fue muy tórpida presentando epistaxis frecuentes y metrorragias que la llevaron a estado anémico severo. En noviembre de 1986 desarrolló estado séptico severo con neumonía derecha, estafilococcemia y falleció.

En 1985 se le practicó ecografía pélvica que reveló unos genitales internos normales. El estudio citogenético practicado en marzo de 1985, en sangre periférica no mostró daño cromosómico alguno en un total de 50 metafases; practicado con técnicas convencionales y de Bandas Q dando un cariotipo 46 XX. El estudio de médula ósea practicado en octubre del mismo año mostró en 100% de las células analizadas con técnicas de Bandas Q: 45 XX, -1, + daer1 (qter → p34::q22 → qter).

Caso 2. HC. 336258. FDV. Paciente masculino de 19 años de edad, procedente de Bucaramanga. Una hermana con anemia de Fanconi (Caso 1). Fue visto por primera vez en julio de 1980 a los 11 años de edad por frecuentes epistaxis y palidez intensa.

La exploración clínica reveló palidez intensa en piel y mucosas, equimosis en miembros inferiores, polidactilia en mano izquierda (Figura 3), retardo pondoestatural e hiperpigmentación en tronco y extremidades. No había adenopatías ni visceromegalias. El cuadro hemático mostró: Hb 5.0 gm%, Hcto 16%, leucocitos 3.300mm³, linfocitos 76%, neutrófilos



Figura 3. Nótese la agenesia de los pulgares de la paciente del caso 1 y la polidactilia-pulgar adicional del caso 2. Se observan mejor las manchas hipererémicas.

18%, cayados 2%, eosinófilos 2%, monocitos 2%, plaquetas 40.000 mm³. Aspirado de médula ósea: gran infiltración grasa, moderado aumento de basófilos tisulares, serie linfocida disminuida y algunos segmentados; las demás series estaban prácticamente ausentes. Aplasia medular. (Figura 4).

Con diagnóstico de AF se inició tratamiento con prednisona, enantato de metelonona, complejo B y transfusiones sanguíneas a necesidad. Su evolución se caracterizó durante los primeros años por necesidad frecuente de transfusiones sanguíneas y gingivorragias intermitentes. En mayo de 1986 fue hospitalizado por cor anémico, faringoamigdalitis y hepatitis viral posiblemente postransfusional. En julio del mismo año

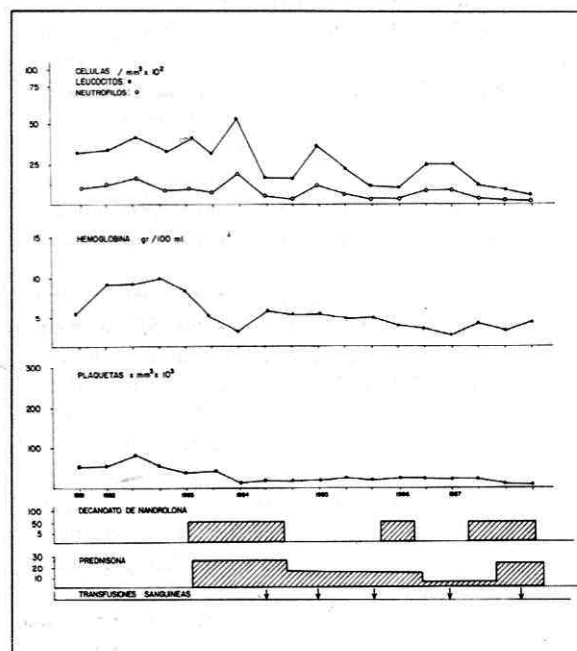


Figura 4. Evolución de los parámetros hematológicos del caso 2.

fue hospitalizado por osteomielitis radiocarpiana izquierda, secundaria a herida en la muñeca; persistió la pancitopenia severa. Falleció en mayo de 1988 por hemorragia masiva.

El estudio citogenético realizado en 150 metafases obtenidas de linfocitos estimulados de sangre periférica y analizadas con técnicas de Bandas Q y G presentó los hallazgos en la Tabla 1.

Tabla 1. Cariotipos hallados en un caso de AF.

Cariotipo	No. de células
46.XY	140
45,XY,t(10;15)	2
45,XY,-19	1
45,XY,-22	1
46,XY,chr gap 3p 21	1
46,XY,chr gap 5q24,chr gap 15q25	1
46,XY,chr gap 4q21	1
44,XY,t(2;15,-20)	1

Caso 3 HC. 335038 YGR. Paciente femenino de siete años de edad, producto del segundo embarazo de parto normal (padre de 31 años y madre de 28 años). Tiene solamente una hermana de tres años que se encuentra sana. Antecedentes: Tio materno murió por TBC pulmonar. No relata contacto con sustancias mielotóxicas.

Fue vista por primera vez en el servicio de hidratación en noviembre de 1987 a la edad de seis años, por presentar gran palidez, recibiendo transfusión sanguínea de urgencia. Se le estudió un aspirado de médula ósea que sugirió cambios megaloblásticos en todas las series. Estuvo hospitalizada en enero de 1988 por palidez marcada y fiebre predominantemente nocturna, de 20 días de evolución. La exploración clínica reveló palidez mucocutánea intensa, baja talla, taquicardia, soplo funcional de mesocardio, no había adenopatías ni viceromegalias, agenesia de la falange proximal del primer dedo de la mano derecha y atrofia de la eminencia tenar en ambas manos.

El cuadro hemático mostró pancitopenia, Hb 4.9 gm%, Hcto 15%, leucocitos 2.800 mm³, linfocitos 69%, segmentados 25%, cayados 4%, eosinófilos 2%, plaquetas 20.000 mm³. Hierro sérico 50.32Mmol/L, transferrina 3.34 g/L, saturación 84%. Un nuevo aspirado de médula ósea demostró hipoplasia medular con escasos linfocitos maduros normales. La radiografía de manos reveló hipoplasia del primer metacarpiano derecho. La ecografía renal y la ecocardiografía fueron normales. Se le hizo diagnóstico de anemia de Fanconi y se inició tratamiento con prednisona, ácido fólico y decanoato de nandrolona (Figura 5).

Su evolución hasta ahora se ha caracterizado por anemia, requiriendo transfusión de glóbulos rojos empacados en varias oportunidades. No ha presentado manifestaciones hemo-

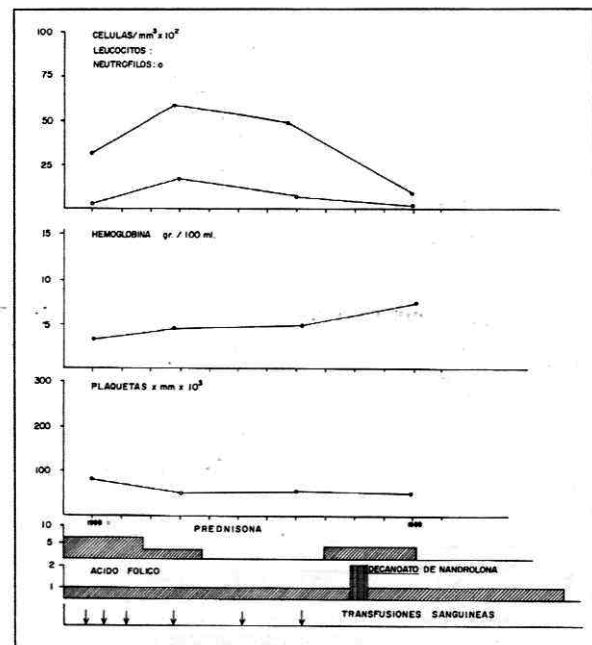


Figura 5. Evolución de los parámetros hematológicos del caso 3.

rrágicas ni infecciosas. No se dosificaron hemoglobina fetal ni se hicieron estudios citogenéticos.

DISCUSION

De nuestros casos, dos fueron hermanos (hombre y mujer) y todos tenían anomalías congénitas principalmente de antebrazos y manos, retardo pondoestatural e hiperpigmentación de la piel. No hubo anomalías renales ni hipogenitalismo.

En la AF las malformaciones congénitas más frecuentemente encontradas son la hiperpigmentación o hipopigmentación de la piel, que con frecuencia son de distribución central (6-8); las anomalías esqueléticas que se presentan en 70% de los pacientes, especialmente en manos y antebrazos; las anomalías de los dedos pulgares que van desde su ausencia hasta hipoplasia de la uña y pulgares trifalángicos; la hipoplasia del primer metacarpo o de la eminencia tenar, y la aplasia o hipoplasia del radio (3). Alteraciones renales como duplicación de pelvis, hidronefrosis, quistes, riñones ectópicos y en herradura. Retraso del crecimiento corporal (9) que se presentan en 75% de los casos, habiéndose observado en algunos pacientes deficiencia de la producción de hormona de crecimiento. Otras alteraciones son la microcefalia, microoftalmia, epicanthos, ptosis parpebral, estrabismo, nistagmo, sordera, deformidades del pabellón auricular, hipogenitalismo, cardiopatía e hipospadia(3); estas anomalías están generalmente presentes al nacimiento, pero no se puede precisar si la falla de la médula ósea se desarrollará en tales individuos, puesto que los mismos defectos congénitos pueden ocurrir en adultos, familiares de pacientes con anemia de Fanconi, que son hematológicamente normales.

La falla de la médula ósea es muy posterior, generalmente ocurre entre cinco y diez años después (10). En nuestros casos, la pareja de hermanos consultó la primera vez por síntomas hemorrágicos a los cinco y trece años de edad, aunque hay descrito un caso en el cual la pancitopenia se inició a los 26 años (11). El diagnóstico es relativamente fácil cuando existe una historia familiar de AF y defectos congénitos.

La asociación de AF con cáncer ha sido bien documentada, desde la transformación maligna a leucemias no linfoides agudas (mielocítica, mielomonocítica y eritroleucemia) (11), hasta el desarrollo de carcinoma de células escamosas y hepatocarcinoma, aunque esta últimaneoplasia se piensa que está relacionada con la administración de andrógenos, que inducen daño hepatocelular o hiperplasia que predispone a transformación maligna (12). Desde el punto de vista celular la AF es una de las raras enfermedades con defecto de reparación del DNA, junto con la ataxia telangiectasia, el xeroderma pigmentoso y la epidermodisplasia verruciforme. Su defecto se manifiesta por una alta frecuencia de ruptura cromosomal espontánea promovida por la exposición a agentes alquilantes bivalentes (10). El tipo de frecuencia de ruptura cromosomal varía notablemente de paciente a paciente y en el mismo individuo en diferentes periodos de tiempo. En el caso 1, el estudio practicado en sangre periférica no mostró anomalías cromosómicas, sin asegurar que en ese instante las células medulares citogenéticamente fueran normales; siete meses más tarde se le practicó el estudio en médula ósea, observándose el resultado informado.

El efecto de mutágenos específicos en los llamados síndromes de inestabilidad cromosómica (12) ha sido intensamente estudiado, en un esfuerzo por entender el mecanismo básico de la susceptibilidad a las enfermedades neoplásicas; los estudios realizados por Todaro et al en 1966 (12) revelan que células de pacientes homocigotos y aun heterocigotos con AF, son notablemente más susceptibles que las células controles, para la inducción tumoral por virus SV-40. Se sabe que existe una sensibilidad aumentada, no entendida aún, a los agentes alquilantes, se han informado defectos de reparación de la unión cruzada y defecto del DNA. Además se han observado niveles disminuidos del superóxidodismutasa, en enzima radioprotectora, en los eritrocitos de pacientes con anemia de Fanconi (10). Se han informado también valores normales y anormales de la glucólisis de eritrocitos, hexocinasa, gluco-6-fosfato deshidrogenasa, ATP y ATPASA (3). La frecuencia de aberraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos, está relacionada con la tensión del oxígeno; esto sugiere que el sitio principalmente afectado por la mutación, está en el sistema complejo de defensa (protección y reparación) contra la toxicidad genética del oxígeno (13).

Se han utilizado muchas sustancias para realizar el estudio cromosómico: metabolitos de la ciclofosfamida, mostaza nitrogenada y diepoxibutano, con resultados bastante aceptables. Uno de los estudios más llamativo ha sido realizado en la Universidad de Minnesota (2), que categoriza la anemia

aplástica en dos grupos, con base en el efecto del mitomicin C, agente alquilante bifuncional, sobre los cromosomas de linfocitos periféricos. El primer grupo tiene inestabilidad cromosomal y sensibilidad al mitomicin C (anemia de Fanconi con o sin malformaciones) y el segundo grupo no tiene inestabilidad cromosomal ni sensibilidad al Mitomicin C (anemia aplástica "idiopática"). La separación de estos dos grupos es importante para planear la terapia. Los pacientes con anemia de Fanconi (primer grupo) en etapa temprana generalmente responden a los andrógenos y corticoides mientras el tratamiento de elección de los pacientes del segundo grupo es el trasplante de médula ósea.

No se realizaron estudios inmunológicos en nuestros pacientes, pero se sabe que los pacientes con anemia de Fanconi tienen inmunidad humoral conservada, pero daño en la función de las células T, además de un aumento en la susceptibilidad e infecciones bacterianas virales (8).

El tratamiento empleado en nuestros pacientes consistió en derivados androgénicos, prednisona y transfusiones sanguíneas cuando hubo necesidad. Con este tratamiento en el caso 1 hubo remisión completa durante cinco años. Antes del uso de la androgenoterapia (15), pocos pacientes vivían más de dos años después de comenzar las anomalías hematológicas; pero con el tratamiento a base de anabólicos proteicos derivados de la testosterona, se han obtenido remisiones parciales en 70%; sin embargo es difícil mantener una respuesta sostenida por los efectos indeseables que producen. Con respecto al trasplante de médula ósea en los pacientes con AF, éste ofrece una buena posibilidad de curación cuando se tienen donantes sanos HLA idénticos. En la actualidad la supervivencia de pacientes trasplantados ha mejorado de 38 a 90%, debido quizás a un mejor conocimiento de la sensibilidad celular, al régimen acondicionante pretrasplante y a la radiosensibilidad aumentada que presentan estos pacientes (10).

SUMMARY

Three cases of Fanconi's Anemia seen at the Ramon González Valencia university hospital (Hematology Unit) of the city of Bucaramanga, Colombia, are reported. Patient's age ranged between six and 13 years at the time of diagnosis; two of the patients were females and two of them were siblings. All three patients had the characteristic low height and multiple congenital malformations. They were treated with steroids and anabolics. Two patients have died, one of them of sepsis at age ten and the other one of bleeding at age eight. The third patient is under control.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la gran colaboración del doctor Emilio Yunis T., Jefe de la sección de Genética de la Universidad Nacional, por la realización de los estudios citogenéticos.

N. E. DAZA
M. CASAS
R. RUEDA

REFERENCIAS

1. **Wintrobe MM.** Clinical Hematology 8th Ed Philadelphia: Lea & Feiger, 1981:723.
2. **Cervenka J, Arthur D, Yasis C, Mitomycin C.** Test for dianostic differentiation of idiopathic aplastic anemia and Fanconi anemia. *Pediatrics*; 1981;**67**: 119.
3. **Izquierdo-Ramirez J, Arias y Arias J., Farfan-Canto JM et al.** Anemia de Fanconi, Informe de cinco casos. *Gac Méd. Méx.*; 1975;**109**:343.
4. **Guevara JM, Velásquez D, A Rends A, et al** Anemia de Fanconi: Reporte de seis casos, encontrándose tres en una familia. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*. 1984; **47**:44.
5. **Camitta BM, Storb R, Thomas ED.** Aplastic anemia. Pathogenesis diagnosis, treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1982; **306**:645 y 712.
6. **Bernaldez R, Benitez H, Castañeda E et al.** Anemia de Fanconi. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1985. **42**:435.
7. **Barret AJ, Bridgen Wd, Hobbs JR et al.** Successful bone marrow transplant for Fanconi anemia. *Br Med J* 1977; **1**:420; 1977.
8. **Johansson E, Niemi K, Siimes M, et al** Fanconi's anemia. *Arch Dermatol* 1982; **118**: 249.
9. **Alter BP, Rappaport JM, Parkman R.** Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: Saunders; 1981: 168.
10. **Gluckman E, Berger R, Dutreix J.** Bone marrow trasplantions for Fanconi Anemia. *Sem Hematol* 1984; **21**: 20.
11. **Shroeder M, Drings P, Beilner P, et al.** Clinical and cytogenetic Observartios Durin a 6 year period in an adult with Fanconis Anemia. *Blut* 1977; **34**:119.
12. **Bloom GE, Warmers A, Gerald Ps et al.** Chromosome anomalies in constitutional aplastic anemia. *N Engl J Med* 1986 **274**:18.
13. **Reed K, Ravikumar TS, Gifford R, et al.** The asociation of fanconi's anemia and squamous cell carcinoma. *Cancer* 1983; **52**:926.
14. **Joenje H, Arwet F, Eriksson AW, et al** Oxygen-dependence of chromosomal aberrations in fanconi's Anemia. *Nature* 1981; **290**:142.
15. **Garner FH.** Androgen therapy of aplastic anemia. *Clin Haematol.* 1978; **7**:571.

Drs. Nelson E. Daza Bolaño: Internista Hematólogo, Profesor Asistente; Marcos Casas Galindo: Internista Hematólogo, Jefe Unidad de Hematología, Profesor Asociado; Ricardo Rueda Rueda: Residente 2o. año de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón González Valencia. Universidad Industrial de Santander.