

11237
106
24



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
" FEDERICO GOMEZ "

ANEMIA DE FANCONI
PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION DE LA
LITERATURA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

Que para obtener el Titulo de Especialista en
PEDIATRIA MEDICA
presenta

DRA. MARIA DEL CARMEN JAIMES TORRES

Asesor de Tesis:

DR. ANTONIO ZAMORA CHAVEZ

V.Bo



México, D. F. a 30 de Noviembre de 1991



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

Introducción.....	1
Definición.....	2
Incidencia.....	3
Manifestaciones Clínicas.....	4
Anormalidades del esqueleto.....	4
Hiperpigmentación de la piel.....	5
Retraso en el crecimiento.....	5
Anormalidades renales.....	6
Alt. en Sist. Nervioso y Organos de los sentidos.....	6
Alteraciones metabólicas y enzimáticas.....	6
Otras malformaciones congénitas.....	6
Signos de Falla de Médula Osea.....	7
Anormalidades cromosómicas.....	8
Mecanismo y Cinética de la Ruptura de los Cromosomas.....	9
Anemia de Fanconi en la Génesis de Neoplasias.....	11
Características de Laboratorio.....	13
Diagnóstico.....	15
Diagnóstico Diferencial.....	18
Tratamiento.....	21
Medidas Generales.....	21
Transfusiones.....	22
Tratamiento antibiótico.....	23
Aislamiento.....	24
Corticoesteroides.....	25
Esteroides anabólicos (Andrógenos).....	25
Terapia Inmunosupresora.....	27
Esplenectomía.....	28
Transplante Alogénico de Médula Osea.....	29

Principios del trasplante.....	29
Infusión medular.....	30
Prevención de la Enfermedad Injerto vs Huésped.....	30
Enfermedad crónica Injerto vs Huésped.....	31
Complicaciones infecciosas.....	31
Resultados clínicos.....	32
Presentación de un caso clínico.....	34
Fotografías clínicas.....	39
Bibliografía.....	46

I N T R O D U C C I O N

Fanconi en 1927, describió el caso de tres hermanos con Anemia Aplásica y anomalías congénitas múltiples.

Desde entonces, se han reportado más de 300 casos similares, y se ha puesto de manifiesto que la hipoplasia medular - congénita puede ocurrir con malformaciones viscerales y óseas o sin ellas, así como historia familiar de este trastorno, -- aunque no siempre es posible detectar esta historia o antecedentes.

El objetivo de desarrollar esta investigación, es la importancia que tiene la realización de un diagnóstico correcto del padecimiento; ya que existen pocos casos reportados en la literatura; y por otra parte, evitar diagnósticos erróneos y catalogarla simplemente como una anemia aplásica idiopática, ya que el curso y respuesta al manejo son diferentes.

Sin embargo, el diagnóstico de Anemia de Fanconi no es - fácil, pues no en todos los pacientes se encuentran las alteraciones esqueléticas del eje radial referidas como clásicas; por lo que es necesaria la combinación de estudios clínicos a sociados a estudios cromosómicos para detectar las rupturas - cromosómicas que se encuentran presentes en estos pacientes y que confirman el diagnóstico de la enfermedad.

A N E M I A D E F A N C O N I

La Anemia de Fanconi es un desorden hereditario transmitido por un gen autosómico recesivo. El desorden está caracterizado por malformaciones genéticas (especialmente en el sistema esquelético), anemia aplásica constitucional caracterizada por una falla progresiva de la médula ósea y anormalidades cromosómicas consistentes en rupturas de las cromátides y del cromosoma.

El cuadro de anemia se presenta usualmente en la primera década de la vida, aunque algunos reportes mencionan que se ha presentado en la 3a. y 4a. década de la vida.

Siendo la muerte la etapa final de este padecimiento, -- que es ocasionado por procesos infecciosos; pero un porcentaje considerable presentan leucemia y otro tipo de tumores.

I N C I D E N C I A

La frecuencia con la que aparece la Anemia de Fanconi se estima que es de 1 en 360 000. Observando que la mayoría de los pacientes afectados son del sexo masculino, en una relación aproximada de 2:1 (8).

Se han formado dos criterios para verificar la evidencia de que la Anemia de Fanconi es de carácter autosómico recesivo, ya que este síndrome clínico sólo se presenta en homocigotos en donde aparece un gen mutante.

El primer criterio se forma por la unión consanguínea entre familiares, transmitiéndose la afección verticalmente de padres a hijos.

El segundo lo forma un carácter recesivo raro, en donde se incrementa la prevalencia de consanguinidad entre parientes, aunado con individuos afectados (18).

La frecuencia entre matrimonios consanguíneos se presenta en un 0.5% de la población general. La población de individuos afectados, representa un riesgo aproximado de 25% (8,18)

Por otra parte, la mayoría de los pacientes inician su sintomatología en la edad escolar: 4 a 7 años en los niños y 6 a 10 años en las niñas, siendo rara la presentación de las manifestaciones clínicas durante la lactancia. (3,8)

MANIFESTACIONES CLINICAS

La Anemia de Fanconi se describe como una falla progresiva de la médula ósea, por causas no muy bien determinadas, ocurriendo en asociación con una o más anomalías congénitas.

En donde se señala que prácticamente todas las anomalías - congénitas afectan tejidos derivados del mesodermo, el cual - se diferencia entre los 26 y 35 días de vida embriológica (- 20).

Estas anomalías son de tipo anatómico, usualmente en hueso, o metabólicas, como retraso en el crecimiento e hiperpigmentación en la piel.

ANORMALIDADES DEL ESQUELETO

Son frecuentes, especialmente en mano y antebrazo, pero se pueden presentar en cualquier parte del cuerpo.

En un alto porcentaje se han reportado casos de anomalías en el pulgar, al igual que se reportan casos de ausencia de dedo e hipoplasia de uñas. Hipoplasia o ausencia de -- primer metacarpo también han sido descritas (15,20).

Las anomalías radiográficas se observan a nivel de -- radio, con presencia de aplasia, con variación mayor o menor en su forma y longitud. Las falanges proximales usualmente -- son de base ancha y con osificación central (13).

En contraste con los cambios de las extremidades superiores, las anomalías de las extremidades inferiores son mínimas.

Puede haber ausencia o hipoplasia del primer metacarpiño, con dificultad para palpar el pulso radial, también hay - anomalías como hipoplasia de la eminencia tenar, sindactilismo y deformidad a nivel escapular.

HIPERPIGMENTACION DE LA PIEL

Estas alteraciones aparecen en los primeros años de la vida, antes que las alteraciones hematológicas. La hiperpigmentación es usualmente central, con distribución a nivel de cuello, región axilar, areolar, abdominal, umbilical, genital e inguinal. Esta hiperpigmentación es de tipo difuso, con predilección en las zonas de pliegues y articulaciones. La cara y extremidades generalmente son respetadas.

Histológicamente, las afecciones de la piel demuestran - un incremento en la melanina en la capa basal, por lo que se considera que la pigmentación se debe esencialmente a una Hipermelanosis (13,15,17).

La posibilidad de que el oscurecimiento de la piel continúe, es debida a la actividad de la hormona estimulante de la melanina, de la parte intermedia de la hipófisis.

RETRASO EN EL CRECIMIENTO

Se ha reportado una deficiencia en la estabilidad de la hormona del crecimiento, aunque no se ha detectado el por qué de esta inestabilidad; pero es una característica frecuente - en la Anemia de Fanconi, (aproximadamente el 60% de los pacientes afectados).

Los disturbios del metabolismo de la melanina se asocian con el retraso en el crecimiento; pero se sugiere un defecto en el área hipotalámico-hipofisiaria; ya que el metabolismo - de la melanina y la producción de la hormona del crecimiento se encuentra en esta área (15).

ANORMALIDADES RENALES

A menudo se han descubierto anomalías renales como ausencia de un riñón como dato más frecuente, riñón en herradura o ectópico. Se han descubierto también, dobles ureteres y anomalías vasculares renales (13,15).

ALTERACIONES EN SIST. NERVIOSO Y ORGANOS DE LOS SENTIDOS

Se ha detectado microcefalia, anomalías del anexo -- del ojo, como pliegue del epicanto, ptosis y obliteración -- del canal lagrimal; otras anomalías incluyen atresia del conducto auditivo externo y deformación del pabellón auricular (15).

Se incluye retraso mental y anomalías neurológicas -- tales como hiperreflexia.

ALTERACIONES METABOLICAS Y ENZIMATICAS

Dentro de las cuales se encuentran aminoaciduria, además se han presentado anomalías metabólicas del triptofano a -- nivel urinario (15).

OTRAS MALFORMACIONES CONGENITAS

Dentro de la lista se mencionan el hipogenitalismo; pero es difícil de evaluar en personas muy jóvenes; otras como hipospadias, testículos no descendidos, y en mujeres, alteraciones en útero y vagina, también se han descrito en estos pacientes.

Las anomalías cardíacas son raras; pero se han detectado, tales como la coartación de aorta y persistencia del -- conducto arterioso (13).

SIGNOS DE FALLA DE MEDULA OSEA

Con el desarrollo de anemia aplásica en forma espontánea y la presencia de anomalías congénitas, se podría sospechar de Anemia de Fanconi, ya que gradualmente junto con los síntomas, se presenta una pancitopenia progresiva.

El cuadro hematológico está caracterizado por una Anemia Aplásica. El primer dato de falla de médula ósea es usualmente la Trombocitopenia. El número de plaquetas no solo decrece en número, sino que se presenta también anomalía en su función, con la aparición de innumerables petequias, hematomas - con la simple presión, epistaxis severas y sangrados gastrointestinales (13,15).

La anemia tan severa produce palidez, fatiga fácil, taquipnea y anorexia.

La granulocitopenia ocasiona sensibilidad a las infecciones, que frecuentemente son severas y con pobre respuesta al tratamiento con antibioticoterapia.

Se ha considerado una posible relación en el mecanismo de la falla de médula ósea: a) Falla en el sistema de producción celular; b) Alteraciones del estroma y c) Autoinmunidad.

En donde la que se ha considerado de mayor valor es la falla en las células madres totipotenciales de la médula ósea (8).

Los signos de falla de médula ósea lo presentan más tempranamente los niños (a la edad de 6.6 años) y posteriormente las niñas (a la edad de 8.3 años). En los casos reportados, las anomalías hematológicas se detectan inicialmente de los 4 a 12 años.

Estudios estadísticos muestran que en un 65%, se encuentran afectados niños y adolescentes.

ANORMALIDADES CROMOSOMICAS

El número de cromosomas por célula es normal; pero en -- los linfocitos, fibroblastos y en la médula ósea, se presen-- tan un mayor número de cromosomas con defectos de ruptura, -- cambios en las cromátides, gaps, cromosomas acrocéntricos, -- cromosomas dicéntricos y cromosomas redondos y en cruz (8).

La frecuencia de aberración en linfocitos normales causa da por una ruptura cromosómica espontánea es de 4% (18).

Este porcentaje aumenta en sujetos de edad avanzada y en personas expuestas a rayos X, aumentando en un 8%. Detectándo se en muchos casos, un gran número de mitosis bizarras a ni-- vel de médula.

Las células de los pacientes con Anemia de Fanconi mues-- tran anomalías a nivel de los cromosomas, las cuales fue-- ron inducidas probablemente por radiaciones, infección por vi rus o productos radiomiméticos (18).

Las aberraciones cromosómicas en las células de estos pa cientes ocurren espontáneamente; pero se presenta el caso de un aumento en la susceptibilidad en la ruptura de cromosomas debida a factores externos.

MECANISMO Y CINÉTICA DE LA RUPTURA DE LOS CROMOSOMAS

Aunque es posible que la ruptura de los cromosomas se observe en los casos en donde aparezcan infecciones por virus u otros factores externos; esta ruptura depende de una estructura defectuosa de los cromosomas, debido a una labilidad de la membrana lisosomal, por un incremento en la acción de enzimas y por otros mecanismos no conocidos (18).

Aunque recientemente se ha demostrado que el 60% de las células, tienen una anomalía estructural caracterizada por un cromosoma del grupo "D" con un brazo largo más grande que lo normal, lo cual ha sido resultado de los rompimientos y --rearrreglos que han tenido lugar en el pasado (10).

Por otro lado, se ha observado un aumento en la susceptibilidad de los linfocitos de pacientes con Anemia de Fanconi para rompimientos cromosómicos por agentes que cortan el enlace del DNA. Interpretándose estos resultados como una indicación de que las células de estos pacientes son defectuosas en algunos mecanismos de reparación del DNA. Lo cual es probablemente resultado de una deficiencia de exonucleasa específica (16).

En las células normales, el mecanismo de reparación del DNA dañado por algún factor externo, como lo es la radiación ultravioleta, o cualquier otro daño al DNA, es la producción de la separación de una de las cadenas de DNA en la vecindad de la muesca (daño), por acción de una endonucleasa, y posteriormente, la polimerización de una nueva cadena complementaria para el miembro intacto de DNA de doble hélix. En donde, para completar la reparación del DNA dañado, inducido por radiación ultravioleta, es necesario que la cadena dañada sea eliminada, para que sea sintetizada nuevamente una cadena; y pueda unirse a la otra, mediante enlaces de difosfodiesterasa

para terminar el resto de la porción de la cadena dañada. Esto es generalmente considerado ser función de una exonucleasa específica (16,13).

Sin embargo, en los pacientes con Anemia de Fanconi, se ha demostrado que, aunque las células de estos pacientes pueden producir la separación endonucleolítica, como el primer paso en la reparación y que, aunque las células de estos pacientes pueden polimerizar nucleótidos para reparar o reemplazar el daño de la cadena de DNA, estos pacientes tienen una deficiencia en la habilidad para eliminar la cadena del DNA dañado; permaneciendo de esta manera, los dímeros anormales de timidina inducidos por la radiación.

Observando de esta manera que las células de pacientes con Anemia de Fanconi poseen la mayoría de las funciones requeridas para reparar el DNA dañado por luz ultravioleta. En donde ellos pueden producir la separación de una de las cadenas en respuesta a la inducción de dímeros de timidina, y ellos pueden polimerizar nucleótidos dentro de esta nueva cadena complementaria para reemplazar la porción dañada de la molécula de DNA. Sin embargo, parecen tener una función deficiente en una exonucleasa, la cual remueve o elimina la cadena de DNA dañado después de que se ha realizado la separación endonucleolítica (16).

Esto es interesante, ya que las células de estos pacientes parecen ser capaces de volver a unir los rompimientos en la cadena, ocasionando la unión con otros cromosomas rotos, produciendo translocaciones.

En la formación de cromosomas céntricos y dicéntricos, figura la translocación bizarra y más frecuentemente se presenta en los cromosomas con cromatina rota.

Muchas de estas aberraciones no son viables, o no continúan su división celular, en algunas ocasiones, sólo agregan su material genético para la mitosis (13).

ANEMIA DE FANCONI EN LA GENESIS DE NEOPLASIAS

Recientemente se ha demostrado que las células de individuos con Anemia de Fanconi presentan un incremento en la susceptibilidad para transformarse en malignas debido a factores oncogénicos.

Padres y familiares afectados (heterocigotos), presentan un estudio hematológico normal; pero presentan un incremento en la incidencia de leucemias y otros tipos de neoplasias malignas (7).

Se ha estimado que el riesgo de que un heterocigoto con antecedente familiar de Anemia de Fanconi muera por neoplasia maligna es de 0.48; lo cual, es 3 veces mayor al riesgo normal de la población general, lo cual podría comprender un 1% de todos los pacientes que mueren por cáncer o leucemia (19).

Por otra parte, se han realizado estudios encaminados a determinar la susceptibilidad de las células de estos pacientes a transformarse en malignas para lo cual, se han realizado inóculos con virus SV40 en fibroblastos de piel de pacientes con Anemia de Fanconi; el primero en realizar este tipo de estudios fue Todaro en 1966 (19,22), en donde se observó que las células de estos pacientes fueron de 10 a 20 veces -- más sensibles a transformación que las células de pacientes normales, encontrando también, que las células de heterocigotos con ant. familiar de Anemia de Fanconi, presentaban una transformación más lenta que los pacientes con la enfermedad, pero también se observó que la transformación se presentaba más rápidamente que en sujetos normales, lo cual los coloca en un estadio intermedio de susceptibilidad a transformación entre los homocigotos con Anemia de Fanconi y los individuos normales, con lo que se incrementa el riesgo de padecer enfermedades malignas (7).

Ya que se ha observado que una fracción del virus infecta a las células, ocasionando como característica de las mismas, "malignidad", ocasionando o perdiendo su inhibición por contacto, incrementando en su tamaño, con anomalías en sus -- cromosomas, alteraciones morfológicas y la habilidad para propagarse indefinidamente (18,22).

Por otra parte, se ha dado mucho énfasis a la presencia de rupturas cromosómicas y de cromátides en la Anemia de Fanconi, y es posible que el dato que más llame la atención sea la presencia de translocaciones y gaps. Las cuales son producidas por una recombinación de cromátides y cromosomas rotos (18).

Por lo general, esta translocación se presenta después - de la división mitótica, en donde pueden ocurrir severas re-- combinaciones y anomalías cromosómicas, en donde la posible importancia de éstas sea el incremento del riesgo de paecer leucemias y otro tipo de neoplasias (7).

Entre las neoplasias más frecuentes asociadas a la Ane-- mia de Fanconi se encuentran: Hepatoma o carcinoma hepatocelular, carcinoma de células escamosas y Leucemias no linfocíticas agudas, las cuales son notablemente frecuentes en estos pa-- cientes (19).

CARACTERISTICAS DE LABORATORIO

La pancitopenia es constante. Hay diferentes grados de - gravedad en el cuadro clínico, y en el título total de leucocitos puede encontrarse menos anormal que el número absoluto de granulocitos.

La Anemia Aplásica es normalmente normocítica, pero puede tener algunos rasgos macrocíticos, con eritrocitos ligeramente anormales en el tamaño y en la forma.

El número de reticulocitos puede oscilar entre 0 y 5%; - pero su valor absoluto es habitualmente inferior a lo normal.

Se ha comprobado que muchos de ellos son anormalmente -- grandes e inmaduros, lo cual revela posiblemente, una elevada concentración de eritropoyetina, y por tanto, un periodo de - maduración anormalmente corto (15,21).

El número de granulocitos está disminuído en forma prácticamente constante, siendo el resultado de la porción leucopénica de la pancitopenia. La magnitud de ésta, es de considerable importancia en relación con el pronóstico inmediato. Como criterio aproximado se puede admitir que unos granulocitos con valores absolutos inferiores a 200/mm³ representan un peligro inmediato de complicación infecciosa (5,21).

Aunque existe generalmente monocitopenia, la producción linfocitaria no se considera alterada. Sin embargo, la cifra de linfocitos absoluta, está a menudo disminuída, y desde luego, está siempre disminuída cuando el recuento de leucocitos totales es inferior a los 1500/mm³. El significado cinético y fisiológico de este descenso es desconocido, ya que la producción de inmunoglobulinas y la sensibilidad retardada están ambas conservadas.

Y por último, encontramos también, Trombocitopenia. Las pruebas de coagulación son generalmente normales si se exceptúa el tiempo de sangría, la fragilidad capilar y la retracción del coágulo, todas ellas dependientes de la escasez de - plaquetas (21).

La Sideremia está elevada con una saturación casi completa de la transferrina. Este signo puede ser el primero en demostrar la detención eritropoyética y es de gran valor para la detección de afectación medular (6,21).

Otros estudios ferrocinéticos ponen de manifiesto un aclaramiento plasmático prolongado y una incorporación a los eritrocitos circulantes disminuída.

Este tipo de datos muestran una reducción en el consumo total de hierro por los eritroblastos, y constituye uno de los criterios más sólidos para el diagnóstico de Anemia Aplásica.

Por otro lado, la hemoglobina fetal se encuentra elevada pero todavía no se encuentra una explicación a tal fenómeno.

El estudio eritroquinético demuestra una evidencia de inefectividad de la eritropoyesis, motivo por el cual se presenta falla en la producción de eritrocitos (21).

DIAGNOSTICO

Aunque la Anemia de Fanconi en niños es infrecuente, es muy probable que muchos pacientes tengan un diagnóstico falso de anemia aplásica idiopática. La urgente necesidad de un control hemorrágico y de infección en niños con falla de médula ósea, requerirá de una atención física completa.

Para realizar el diagnóstico de Anemia de Fanconi, se requiere un examen físico completo y cuidadoso para observar si hay hiperpigmentación de la piel y membranas mucosas, anomalías a nivel ósea, especialmente en manos y muñecas, además de microcefalia y las demás características clínicas mencionadas en el cuadro clínico.

Se deberá realizar además una Biometría hemática completa, electroforesis de hemoglobina, incluyendo medición cuantitativa de Hemoglobina F (15).

En tercer lugar, deberá solicitarse radiografía de tórax cráneo y huesos largos.

Se realizará además, Urografía excretora para la detección de malformaciones renales y se realizará por último, para confirmar el diagnóstico, un Análisis de los cromosomas, - para observar si hay incremento en número y/o la presencia de rupturas y rearreglos.

Establecer el diagnóstico es importante desde dos puntos de vista: Pronóstico y Consejo genético. Ya que la enfermedad no responde bien a la terapia con andrógenos ni esteroides.

Pues el patrón clínico típico es una progresión de la --pancitopenia en forma irreversible, hasta llevar al paciente a la muerte. Aunque en algunos casos, la enfermedad puede extenderse por varios años.

Puesto que la enfermedad es familiar, hay posibilidades de que los niños siguientes de los mismos padres puedan estar similarmente afectados (15).

Porque la diversidad fenotípica frecuentemente hace difícil el diagnóstico de Anemia de Fanconi en las bases sólo de las manifestaciones clínicas, se ha sugerido que el hallazgo de rompimientos cromosómicos incrementados a niveles basales e inducidos por efecto de stress con algunos agentes como el diepoxibutano; puede ser usado para identificar pacientes en estado preanémico o no anémicos, así como en pacientes con anemia aplásica o leucemia, quienes no tienen hallazgos físicos característicos.

El nivel basal e inducido por stress de rompimientos cromosómicos, puede ser usado como un marcador celular para el Diagnóstico prenatal de Anemia de Fanconi, así como también en el diagnóstico posnatal (1).

La Ultrasonografía puede ser usada para identificar fetos con malformaciones asociadas algunas veces con Anemia de Fanconi, como los defectos del eje radial. Sin embargo, puesto que las anomalías congénitas son detectadas en menos del 50% de los pacientes, este método sólo podría ser usado en conjunto con estudios de rompimientos cromosómicos.

Para el diagnóstico prenatal de un feto con riesgo de padecer Anemia de Fanconi, se toman muestras de las vellosidades coriónicas, las cuales son obtenidas por punción transcervical a las 3 y 9 semanas de gestación (1).

Cultivando posteriormente estas células y observando la presencia de rupturas cromosómicas en condiciones basales y con estimulación y sensibilización por diepoxibutano, que condiciona un incremento en el número de rupturas de estos pacientes (1).

También se ha observado, que las células de líquido amniótico de fetos afectados, crecen lentamente, comparadas con las cultivadas de fetos no afectados con riesgo o de cultivos de pacientes con fetos normales. Por lo que el pobre crecimiento de los amniocitos de fetos con riesgo de Fanconi puede

ser un útil marcador de un feto afectado, aunque también pueden ser otras las causas que condicionen este lento crecimiento (1).

Por lo que, ante el antecedente de una familia con niño afectado previamente, este método es de gran utilidad, ya que de encontrar evidencia de un feto afectado, se podría recurrir al aborto terapéutico.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Existen dos síndromes asociados con alteraciones en el eje radial y manifestaciones hematológicas, con los cuales deberá hacerse diagnóstico diferencial:

En primer lugar, se encuentra el Síndrome de TAR (Trombocitopenia Asociada con Aplasia de Radio). En donde la principal diferencia con la Anemia de Fanconi es que en este síndrome, la médula ósea muestra hipoplasia sólo en los megacariocitos y la trombocitopenia es transitoria, aunque recurrente, - es decir, episódica.

Los rasgos característicos revelados son: Trombocitopenia hipomegacariocítica congénita, reacciones leucemoides frecuentes, o eosinofilia, anomalías cardíacas congénitas frecuentes. La anomalía esquelética del miembro superior es la ausencia primaria bilateral del radio, asociada con ausencia o cúbito corto. Los 5 dedos, incluyendo el pulgar, están siempre presentes -una diferencia definitiva con la Anemia de Fanconi- (20).

El segundo síndrome con el cual debe realizarse Dx. diferencial, es con el Síndrome de Anemia Hipoplásica y Pulgar -- Trifalange. En donde el principal hallazgo clínico es la asociación de anemia hipoplásica congénita con pulgar trifalange localizado en el mismo plano que los demás dedos. La anemia - está caracterizada por inicio normocrómico y normocítico, con deficiencia en los precursores de los eritrocitos a nivel de la médula ósea y disminución de la cuenta de reticulocitos (-17,20).

Sin embargo, en estos pacientes no hay rupturas cromosómicas y la respuesta es buena con el tratamiento con prednisona.

A continuación se muestran las principales características diferenciales de estos síndromes. (Tabla I)

TABLE I. PRINCIPALES CARACTERISTICAS DIFERENCIALES EN SINDROMES
CON DEFECTO RADIAL Y DISFUNCION DE MEDULA OSEA

ANOMALIAS	SD. DE ANEMIA HIPOPLASTICA CON PULGAR TRIPALANGE	SD. DE TAR	SD. DE PANCITOPENIA DE FANCONI
PULGAR	TRIPALANGICO	PRESENTA HIPOPLASIA	AUSENCIA O HIPOPLASIA
DISFUNCION DE MEDULA	ANEMIA	TROMBOCITOPENIA	PANCITOPENIA
INICIO DE DISFUNCION MEDULAR.	NACIMIENTO	NACIMIENTO/INFANCIA	INFANCIA
CURSO	PUEDE RESOLVERSE	PUEDE RESOLVERSE	PROGRESIVA
RESPUESTA A LA PREDNISONA.	BUENA	NO RESPONDE	NO RESPONDE
RUPTURA DE CROMOSOMAS.	AUSENTE	AUSENTE	PRESENTE
Hb. FETAL	INCREMENTO	NORMAL	INCREMENTO
HIPERPIGMENTACION	NOTADA EN UN CASO	AUSENTE	PRESENTE
REL. HOMBRE/MUJER	MAS EN MUJERES	1:2	2:1

Por otra parte, el Sd. de Anemia de Fanconi, forma parte de un grupo de enfermedades que se caracterizan por inestabilidad cromosómica, las cuales tienen etiologías diversas y diferentes manifestaciones clínicas como son: la Ataxia-Telan--giectasia, Sd. de Bloom, Xerodermia Pigmentosa, Sd. de Werner Disqueratosis congénita y el Sd. de Chediak-Higashi (19); por lo que, ante la evidencia de rupturas cromosómicas, deberá - realizarse también, diagnóstico diferencial con estas patologías.

T R A T A M I E N T O

Los intentos para inducir la remisión de la Anemia Aplásica en los pacientes con Anemia de Fanconi, con sustancias -mieloestimulantes, tales como los esteroides y los andrógenos han sido útiles hasta cierto punto en niños; pero en general, han sido descorazonadores en los pacientes adultos. Se ha reportado posible la reposición de médula ósea mediante transplante, lo cual ha proporcionado un nuevo recurso terapéutico (21).

MEDIDAS GENERALES

Hasta donde sea posible, se puede permitir al paciente - el desarrollo de una actividad normal respecto al trabajo, de portes y actividades escolares.

La incidencia de infecciones cutáneas puede ser reducida mediante el empleo de jabones antisépticos y disminuir los -- riesgos de hemorragias con el uso de máquinas de afeitar eléctricas (21).

El paciente debe de mantener una higiene bucal con cepillo dental suave y enjuagues bucales con peróxido de hidrógeno o peróxido de carbamida. El ácido aminocaproico puede disminuir el sangrado oral persistente (6).

La hemorragia menstrual no es peligrosa en la mayoría de los casos, a menos que el número de plaquetas sea extremadamente bajo. La supresión de la misma con un anovulatorio hormonal como el noretindrol es un medio efectivo para disminuir la hemorragia menstrual en exceso; sin embargo, debe tenerse en cuenta que pueden producirse pequeñas hemorragias inter--- menstruales por el uso continuo de estos fármacos (6,21).

La aspirina debe ser eliminada porque ésta causa depresión de la función plaquetaria. La fiebre puede ser tratada con acetaminofén.

Las inyecciones intramusculares pueden ser administradas cuando se requieran, con agujas delgadas (6).

TRANSFUSIONES

El uso de sangre y sus componentes está indicada cuando la concentración de hemoglobina se aproxima a niveles que causan síntomas (21).

Los pacientes con reciente diagnóstico de Anemia de Fanconi, deben ser observados por 7 a 10 días para excluir la presencia de enfermedad subyacente y para establecer los valores hematológicos de base. Durante este tiempo deben de ser realizados estudios de histocompatibilidad, para determinar los pacientes candidatos a trasplante de médula ósea (6).

La necesidad de reposición o transfusión sanguínea ocurre, cuando debido a hemorragia, fiebre u otras causas inflamatorias, se produce una pérdida prematura o una hiperdestrucción eritrocitaria (21).

La transfusión de plaquetas se ha ido convirtiendo poco a poco en un sistema importante en la prevención y tratamiento de las hemorragias en los pacientes con anemia aplásica.

Con la preparación adecuada de las plaquetas a temperatura ambiente y su administración dentro de las 10 horas siguientes a la extracción, se consigue una vida media prácticamente normal, y su infusión a intervalos adecuados mantiene en estos pacientes unos niveles superiores a 20 000/mm³ durante periodos de tiempo considerables. Cuando no es posible realizar una tipificación completa de estas plaquetas, se puede pronosticar una disminución progresiva de su eficiencia por la aparición de anticuerpos contra antígenos no HLA presentes en las células del donador, pero ausentes en el receptor (6, 21).

No obstante, cuando se emplean escasa y juiciosamente y en especial, si se dispone de donantes HLA-compatibles, las transfusiones de plaquetas pueden cohibir la hemorragia trombocitopénica aguda y prevenir las complicaciones hemorrágicas durante meses e incluso años.

Las transfusiones de concentrados de células blancas, -- aunque factibles, son prácticamente prohibitivas debido a la corta vida media de los granulocitos. Se ha calculado que para aumentar en 1000 células/m³ la cifra de leucocitos periféricos, es necesaria la infusión de 5×10^{10} células leucocitarias diarias, que corresponden aproximadamente a los leucocitos que se encuentran en 40 unidades de sangre total de donantes normales.

TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

Las infecciones en los pacientes con anemia aplásica requieren un tratamiento antibiótico inmediato e intenso. Tan pronto como se presenten la fiebre o signos clínicos locales que hagan sospechar la presencia de infección, deberá realizarse hemocultivo, urocultivo, coprocultivo y exudado faríngeo e iniciar tratamiento antibiótico de amplio espectro, tales como la gentamicina asociada con ampicilina o cefalotina, y tan pronto como se tenga el agente causal aislado, cambiar o modificar el manejo.

Es muy importante hacer énfasis que estos pacientes, al igual que otros pacientes tratados con inmunosupresores; las infecciones inducidas por *Listeria*, *Nocardia*, *Histoplasma*, -- *Aspergillus* y *Cándida* se han hecho muy importantes, ya que no tienen oposición con los pacientes tratados con esteroides y al mismo tiempo granulocitopénicos.

Las frecuentes infecciones orales y rectales, hacen -- atractiva la técnica de esterilización del tubo digestivo, la cual puede conseguirse con el empleo de ftalilsulfatiazol (su

falftalidina), neomicina, polimixina, vancomicina y nistatina.

Los efectos colaterales derivados del cambio de la flora bacteriana intestinal no han sido convenientemente valorados, ya que todavía se encuentran en proceso de experimentación (-21).

Sin embargo, no todas las fiebres pueden ser atribuidas a la presencia de infección, ya que se ha observado desaparición de la fiebre con el uso de esteroides. Tales fiebres pueden ser causadas por tejidos necróticos o hematomas, pero es prudente siempre pensar que la fiebre es causada por un agente externo que puede ser tratado.

AISLAMIENTO

Dado que la mayoría de las infecciones se originan en la piel y el tracto gastrointestinal, es razonable intentar reducir las posibilidades ambientales de transmisión patógena.

Cuando el número absoluto de granulocitos se encuentra por encima de 500/mm³, únicamente es necesaria una explicación al paciente y a su familia del riesgo de infección. Y en caso de que el número descienda a 200/mm³, debe llevarse a cabo el aislamiento estricto hasta unos límites aceptables, consistiendo principalmente en la reducción de la exposición a los visitantes mediante el lavado de las manos con jabón antiséptico y el uso de mascarillas con los contactos personales.

El uso combinado de antibióticos no absorbibles y el sistema de aislamiento estricto, se reduce la incidencia de infecciones hasta en un 30% (21).

CORTICOESTEROIDES

El empleo de corticoesteroides en el tratamiento de sostén es controvertido, y dado que se han obtenido resultados exitosos con esta terapéutica, está justificado su uso a título de prueba durante 2 a 4 meses.

Dosis relativamente pequeñas, a razón de 5-10mg de prednisona (0.2-1mg/K/día), son utilizadas en estos pacientes(2).

Los esteroides tienen como efectos, una disminución en la fragilidad vascular y de las hemorragias trombocitopénicas así como también, actúa como reductor de las fiebres idiopáticas y de la toxicidad febril. Al mismo tiempo, producen un alargamiento de la vida media de los eritrocitos, que es una de las complicaciones tardías más serias como consecuencia de las múltiples transfusiones y de los episodios inflamatorios intermitentes (2,6,21).

Sin embargo, la terapia prolongada con corticoesteroides está asociada con un pésimo pronóstico de la anemia aplásica en estos pacientes (6).

ESTEROIDES ANABOLICOS (ANDROGENOS)

Los andrógenos estimulan la hematopoyesis por varios mecanismos. Se ha reportado una estimulación directa en las células hematopoyéticas, y recientemente se ha reportado una estimulación de las células del estroma medular (14).

Los andrógenos inducen la estimulación de la síntesis de hemoglobina y potencialización de la eritropoyetina, además de presentar un efecto inmunosupresor como se describe en modelos animales (14).

Se reporta que estos efectos llegan a su pico máximo a los 3 meses de iniciado el tratamiento (9).

Por otra parte, se reporta que los andrógenos interactúan con la activación del complemento, por lo que, la testosterona puede reducir la sensibilización de las células precursoras del paciente al complemento (14).

Pero se menciona además, que esta habilidad de la testosterona para eliminar la sensibilización de las células precursoras de médula ósea, parece ser dosis dependiente.

Sin embargo, aunque en algunos casos la acción estimulante de los andrógenos sobre la médula ósea aplásica ha sido impresionante, varios investigadores no han logrado encontrar más que un incremento temporal de los recuentos hemáticos periféricos, y solamente un ligero cambio de supervivencia.

En el tratamiento de sostén con andrógenos orales se utilizan: La Oximetolona (un preparado sintético oral de la testosterona) a dosis de 3-5mg/K/día. Y el Decanato de Mandrolo-na a dosis de 3-5mg/K vía intramuscular una vez por semana; - pero se ha observado que la administración de inyecciones intramusculares puede causar trastornos a los pacientes trombocitopénicos (2,6,21).

La experiencia con la androgenoterapia todavía es demasiado reciente como para mostrar cuál puede ser en la actualidad el pronóstico final. La mayoría de los pacientes requieren tratamiento continuo para mantener la respuesta hematológica; pero todos se hacen finalmente refractarios al tratamiento con andrógenos, además de que se ha observado un 25 a 50% de pacientes con recaídas después de la discontinuación de los mismos (2,6,14).

Además de la virilización, la forma primaria de toxicidad de los andrógenos es el daño hepático. La mayoría de los estudios han demostrado que la toxicidad hepática por agentes 17-alfa-alquilantes es mayor que por los componentes no alquilantes (6).

La hepatotoxicidad asociada a andrógenos incluye la "pepliosis hepatis", adenomas hepáticos y carcinoma hepatocelular (2,6).

Los pacientes con Anemia de Fanconi representan la más alta proporción de pacientes con toxicidad hepática más severa de la esperada.

Esto puede reflejar la terapia prolongada requerida en la Anemia de Fanconi o una susceptibilidad inherente de las células de estos pacientes para el daño inducido por drogas.

Los tumores hepáticos pueden presentar regresión después de la discontinuación de la terapia con andrógenos (6).

Debiendo tener en cuenta que los pacientes con tratamiento androgénico prolongado, deben de tener pruebas de funcionamiento hepático o USG abdominal cada 4 ó 6 meses.

TERAPIA INMUNOSUPRESORA

Recientemente se ha utilizado Globulina Antitimocito o Suero antilinfocitos en el tratamiento de pacientes con Anemia aplásica severa, los cuales carecen de donador para el trasplante de médula ósea.

El suero antilinfocito fue usado inicialmente en la anemia aplásica como régimen de preparación para el trasplante de médula ósea (6).

Ya en 1977, Speck y cols. reportaron que la globulina antitimocito es un tratamiento efectivo en la anemia aplásica, con un índice de respuesta del 38 al 69%. Y sobrevive a 12 meses en el 60% de los pacientes tratados (4).

El mecanismo por el cual la globulina antitimocito corrige el defecto, es desconocido. Pero posiblemente tiene un papel en la estimulación directa del sistema celular pluripotencial, e indirectamente, por estimulación del sistema celular que ocasiona aumento de las clonas e induce las sustancias humerales y la inactivación de la circulación de los linfocitos supresores (4).

Uno de los mecanismos de acción incluyen una selección en la destrucción intravascular y de la recirculación de los linfocitos timo-dependientes.

Por otra parte, se ha observado que el uso de ciclofosfámidas asociada a la globulina antitimocito ha tenido resultado favorable en estos pacientes (5).

Además se ha observado que en aquellos pacientes en los cuales no se obtuvo respuesta favorable en un primer ciclo de tratamiento, cuando ésta se administra nuevamente en otro tipo de preparación (ejem. usando suero equino en lugar de suero de conejo o viceversa) se obtiene mejoría notable en las condiciones del paciente, sobre todo en aquellos que no son candidatos a trasplante de médula ósea o quienes por problemas médicos ven limitada su posibilidad de recibir tratamientos alternativos como altas dosis de esteroides o ciclofosfamida (12).

La globulina antitimocito se administra a dosis de 15mg/K/día (0.2ml/K/día) en los niños, y una dosis de 15 a 22.5ml en adultos, diluida en 500 ml de dextrosa al 5%, en infusión continua durante 4 a 6 horas diariamente durante 14 días consecutivos (4,6).

ESPLENECTOMIA

La esplenectomía puede beneficiar al paciente crónicamente afectado, con hiperesplenismo y cuentas de sangre periférica muy disminuidas; pero ésta puede ser perjudicial en pacientes con aplasia medular quienes todavía tienen una susceptibilidad incrementada a la infección (6).

Se ha recomendado este método como medio para restaurar la función medular. Se han publicado algunos casos de remisiones sorprendentes; pero se acepta en general, la esplenectomía no produce una remisión hematopoyética en estos pacientes.

Hasta el momento no existe una explicación teórica por la cual la esplenectomía pueda causar remisión; pero se ha comprobado que esta técnica puede alargar la vida media de los hematíes, principalmente en los pacientes en quienes la hemosisiderosis postransfusional o los procesos inflamatorios recidivantes hayan producido esplenomegalia con hiperesplenismo (21).

TRANSPLANTE ALOGENICO DE MEDULA OSEA

PRINCIPIOS DEL TRANSPLANTE

Los injertos de médula ósea difieren en varios aspectos de los trasplantes de órganos sólidos, particularmente el riñón.

Antes que nada, la reacción huésped vx injerto puede generalmente ser prevenida por un ciclo corto de altas dosis de inmunosupresores administrados inmediatamente antes de la infusión medular. En 2o. lugar, las transfusiones anteriores de sangre no son benéficas y pueden comprometer injertos medulares subsecuentes. En 3er. lugar, la terapia inmunosupresora del trasplante puede ser terminada después de 3 meses y 4o. No hay una pérdida permanente del órgano para el donador de médula, ya que la médula removida es reemplazada rápidamente (6).

El sistema inmune del receptor puede ser suprimido para recibir el injerto alogénico de médula ósea, para que éste sea aceptado.

El régimen más extensamente utilizado es la ciclofosfamida a dosis de 50mg/K/día por 4 días. Otros regímenes incluyen radiación corporal total (dosis media tisular de 300 a 1000 - rads) administrados a dosis de 4 a 26 rads/minuto; o bien, empleando métodos combinados de ciclofosfamida y radiación corporal total de linfocitos (6,11).

Con estos regímenes se ha observado un índice de rechazo menor del 10% en pacientes tratados con estos métodos (11).

INFUSION MEDULAR

En este procedimiento, las células del donador de médula son infundidas intravenosamente por Kg de peso a dosis de 2×10^3 y 6×10^8 (6).

Observándose que la celularidad medular y las cuentas de sangre periférica se incrementan alrededor de 2 a 4 semanas - de haber realizado el transplante. En donde finalmente, todas las células hematopoyéticas, linfocitos y macrófagos-monocitos son derivados del donador de médula ósea (5,6).

PREVENCION DE LA ENFERMEDAD INJERTO VS HUESPED

A pesar de la igualdad HLA del donador y el receptor, -- puede desarrollarse enfermedad injerto vs huésped, la cual es una reacción inmune desencadenada por desigualdad de antígenos no HLA.

Los órganos blanco principales son la piel, intestino e hígado (5).

Esta enfermedad se ha expresado en 4 grados de severidad el grado I es catalogado como Fase cutánea aguda; el grado II como Fase avanzada; el grado IV corresponde a la enfermedad - crónica; quedando por último el grado III que se encuentra entre la fase avanzada aguda y la enfermedad crónica (11).

En donde, la droga inmunosupresora más frecuentemente usada para prevenir la Enfermedad Injerto vs Huésped, es el Me thotrexate, que se administra intermitentemente durante 3 meses después del transplante (6).

Cuando la droga es descontinuada, la mayoría de los pacientes lo toleran bien, con persistencia de tolerancia injerto-huésped.

La Enfermedad Injerto vs Huésped se presenta en aproximadamente el 25 al 30% de los pacientes transplantados y en el 8% de los receptores es fatal (6).

Para lo cual, han sido utilizadas la prednisona y la globulina antitimocito para estabilizar la fase aguda de la enfermedad.

Recientemente, se han utilizado combinaciones de agentes inmunosupresores conocidos para prevenir la enfermedad injerto vs huésped, en donde se incluye la ciclosporina, así como eliminación de células inmunocompetentes del injerto medular con retención de cepas de células hematopoyéticas viables por el uso de centrifugación.

ENFERMEDAD CRÓNICA INJERTO VS HUÉSPED

Esta enfermedad afecta al 20-30% de los pacientes quienes sobrevivieron por más de 6 meses. Esta se caracteriza por signos clínicos parecidos a aquellos encontrados en enfermedades vasculares de la colágena: inmunodeficiencia persistente, inadecuada quimiotaxis de los granulocitos e infecciones bacterianas recurrentes (6).

La combinación de terapia con prednisona y ciclofosfamida o azatioprina ha sido efectiva en aproximadamente el 80% de los pacientes con enfermedad crónica injerto vs huésped.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Entre las complicaciones infecciosas más frecuentes se encuentran las neumonías intersticiales.

La frecuencia de neumonía intersticial es de 16% en pacientes con injertos sostenidos, quienes están condicionados por ciclofosfamida, y 40 a 50% en pacientes condicionados con irradiación corporal total.

Cuarenta a 50% de las personas afectadas mueren. Aproximadamente 50% de las neumonías están asociadas con citomegalovirus y 50% son de causa desconocida.

RESULTADOS CLINICOS

El trasplante de médula ósea en pacientes HLA compatibles ha sido usado para tratar pacientes con anemia aplásica, suponiendo que la enfermedad es usualmente debida a falla de las células madres totipotenciales.

Con el método de trasplante de médula ósea, se ha observado una sobrevivencia desde 6 meses hasta 2 años y medio.(6)

La edad es un factor que interviene en la sobrevivencia a largo plazo en los pacientes con trasplante de médula ósea así, se ha observado que en niños y adultos hasta los 30 años de edad, la sobrevivencia a largo plazo es de aproximadamente 80%. Entre las edades de 30 y 50 años de edad, la sobrevivencia descende al 50% a causa de un incremento en la incidencia y severidad de la enfermedad injerto vs huésped. Pero muy pocos trasplantes se han realizado en pacientes después de los 50 años de edad (6).

Por otra parte, se ha observado que en pacientes que habían recibido múltiples transfusiones antes del trasplante, existe mayor incidencia de rechazo, ocasionado por sensibilización de antígenos menores contenidos en la sangre transfundida. En donde los antígenos involucrados en la sensibilización parecen estar expresados en linfocitos no T y monocitos, eritrocitos o plaquetas (5,6,11).

Por lo que, para lograr una mejor inmunosupresión en estos pacientes que recibieron transfusiones múltiples previas, se han utilizado regímenes intensos como los antes descritos para reducir el índice de rechazo.

Finalmente concluimos que el trasplante de médula ósea es actualmente el tratamiento de elección en niños y adultos jóvenes con anemia aplásica severa. Esto es especialmente cierto en pacientes que no han recibido transfusiones antes del trasplante.

En pacientes mayores y en aquellos sin donadores compatibles, se requieren evaluaciones controladas para establecer regimenes inmunosupresores, o bien, tratamiento con andrógenos asociados con globulina antitimocito, aunque los beneficios de este tratamiento aún no están bien establecidos (12, 14).

PRESENTACION DE UN CASO CLINICO

RESUMEN CLINICO

Masculino de 5a 10/12 de edad, originario de Calpulalpan Tlaxcala, y residente de Tepeapulco Hidalgo, con los siguientes antecedentes de importancia:

Madre de 28 años de edad, padre de 29 años de edad, ambos sanos. Un hermano fallecido en el periodo neonatal por -- BNM. Se niega consanguinidad entre los padres.

Proveniente de nivel socio-económico bajo, habita en medio rural. Es producto de la G:II; C:II. Normoevolutivo, refiriendo leucorrea a partir del 3er. mes de gestación. Sin exposición a radiaciones ni enfermedades infectocontagiosas. De término, resuelto por cesárea por falta de aparición de T de P. Se ignoran datos de hipoxia neonatal. Con peso al nacimiento de 2.500 Kg, al parecer sin complicaciones durante el periodo neonatal.

Alimentación con leche maternizada hasta los 6/12, posteriormente leche entera hasta el momento actual. Ablactación a los 3/12. Integrado a la dieta familiar al año de edad, la cual es deficiente en calidad y cantidad.

Desarrollo psicomotor normal, con cuadro de inmunizaciones completo. Refiere haber padecido hepatitis a la edad de 3 años, así como cuadros repetitivos de epistaxis, presentando un episodio al mes.

Inicia su padecimiento actual el 8-III-89 al referir la presencia de fiebre no cuantificada, de predominio nocturno, acompañada de epistaxis, la cual se refiere al inicio en poca cantidad, con duración de aproximadamente 30 minutos, progresiva, un episodio cada 24 hrs, presentando posteriormente una duración de una hora, motivo por el cual fue llevado a hospital periférico en su lugar de origen en donde se transfundió en dos ocasiones, los días 22-III-89 y el 23-III-89 por referirse una Hb: 3.3; Hto: 9; Leucocitos: 3650; Reticulocitos: 5% Linfocitos: 58%; Segm: 42%; plaquetas: 100 000/mm³.

Asociado a la epistaxis, ha presentado palidez progresiva, ataque al estado general. mialgias y artralgias.

Ingresado al HIM el 28-III-89, encontrando los siguientes datos a la Exploración Física:

Peso: 14.600 Kg Talla: 108 cms. P.C: 48 cms. P.T: 56 cms
P.A: 47 cms.

Se trata de paciente masculino de edad aparente menor a la cronológica, con talla baja para la esperada a su edad y - sexo. Palidez generalizada de tegumentos. Sin facies característica ni movs. anormales. Cráneo con P.C. en percentil 2 para su edad, sin hundimientos ni exostosis. Cabello abundante, reseco, implantado de acuerdo a su edad y sexo. Cara con sequedad de la piel en ambas mejillas e hiperpigmentación de las mismas. Pupilas isocóricas y normorrefléxicas. CAEs sin alteraciones. Orofaringe hiperémica, con descarga retranasal amarilla escasa. Cuello sin alteraciones. Campos pulmonares con rudeza respiratoria, sin estertores. Ruidos cardiacos rítmicos, de buena intensidad, sin fenómenos agregados. Abdomen -- plano, blando, depresible, no doloroso a la palpación, sin -- visceromegalias. Peristalsis presente y normal. Extremidades Superiores: Se observa hipoplasia de eminencia tenar en ambas manos, así como digitalización del pulgar (no oponible) derecho, hipoplasia de la tercera falange del 5o. dedo de mano izquierda, con clinodactilia y sindactilia cutánea del 5o. dedo de ambas manos. Miembros inferiores hipotróficos, ROTs presentes y normales. Exámen neurológico normal.

A su ingreso, se tomaron los siguientes exámenes de laboratorio: BHC: Hb: 11.2; Hto: 33; Leucos: 5700; Linfos: 56%; - Monos: 2%; Segm: 41%; Bandas: 1%; plaquetas por apreciación - disminuidas. TP: 9.7" más del 100%; TPT: 20.7" con testigo de 29.7".

Nueva BHC tomada el día 29-III-89, la cual reporta Hb: - 10.9; Hto: 33; Reticulocitos: 3.2%; Corregidos 2%. Leucocitos 3 300; Segm: 36%; Bandas: 2%; Linfos: 55%; Monos: 7%. Plaquetas: 32 000/mm³. Presentando como alteraciones anisocitosis +, microcitosis ++ y anisocromía ++. Con algunos ovalocitos y

esferocitos. Dos linfocitos atípicos, granulaciones tóxicas - ++, 2 neutrófilos polisegmentados.

Se realizaron además Pruebas de funcionamiento hepático, pruebas de funcionamiento renal, electrolitos séricos, con -- calcio, fósforo y magnesio, así como exámen general de orina, todos en límites normales.

Niveles séricos de ácido fólico: 8 nanogramos/ml; Vit. - B12: 340 picogramos/ml; Hierro: 297 microgramos/ml; captación de transferrina: 300 microgramos/ml; saturación de transferrina: 99%.

Rx. de Tórax normal. Rx. de senos paranasales con velamiento de ambos senos maxilares. Rx. de huesos largos con osteoporosis generalizada discreta, así como bandas de detención de crecimiento. Edad ósea correspondiente a una edad de 3 años radiológicamente.

El día 31-III-89 se realiza Urografía Excretora, la cual reporta Ectopia pélvica bilateral renal, sin poder precisar -- si los riñones se encuentran unidos. Con presencia de dos ureteros ectásicos, y vejiga normal.

El día 4-IV-89 se realiza aspirado de médula ósea, la -- cual reporta celularidad disminuída, megacariocitos ausentes, serie roja: 55/100. Algunos con cambios megaloblásticos.

Serie blanca: Blastos: 0%; Premielocitos: 0%; Mielocitos 6%; Juveniles: 4.5%; Bandas: 4%; Segmentados: 19%; Linfocitos 55%; Monocitos: 3.5%; Eosinófilos: 4%; Células plasmáticas: - 1.5%; Basófilos: 1%. Serie blanca disminuída, la roja con cambios megaloblásticos y megacariocitos ausentes. Médula ósea - hipoplásica.

Datos con los cuales, aunados a las alteraciones esqueléticas y renales que presenta el paciente, se decide tomar cariotipo de médula ósea y en sangre periférica en el cual nos reportan en el cariotipo de médula ósea; cariotipo 46xy con -- gaps y rearrreglos, con lo cual, se corrobora el Diagnóstico - de Anemia de Fanconi.

Actualmente, el paciente es visto por el servicio de Hematología y Medicina Interna del HIM. Sin que haya presentado hasta el momento, nuevos datos de sangrado.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 39 -

FOTOGRAFÍAS CLÍNICAS



Fig. 1. Habitus Exterior del propositus.



Fig. 2. Alteraciones del eje radial y lesiones hipercrómicas.



Fig. 3

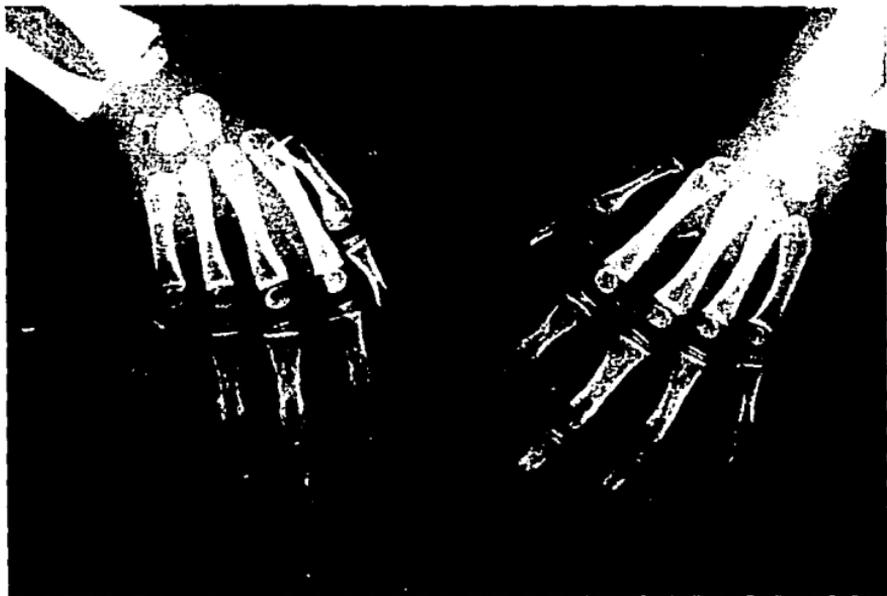


Fig. 4

En las fig. 3 y 4 se observan las alteraciones clínicas y radiológicas del eje del radio. apreciándose digitalización -- del pulgar.



Fig. 5. La Urografía Excretora muestra riñón y ureteros ectópicos.



Fig. 6. El cariotipo muestra las rupturas cromosómicas. Las flechas marcan los cromosomas en donde hay inestabilidad cromosómica (gaps y cromosomas dicéntricos).

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Auerbach, Arleen D, et al.; "FANCONI'S ANEMIA: PRENATAL - DIAGNOSIS IN 30 FETUSES AT RISK"; Pediatrics; Vol. 76; No. 5; Nov; 1985; p.p. 794-799.
- 2.- Behrman, R.E, et al.; "NELSON. TRATADO DE PEDIATRIA"; Ed. Interamericana; 12a. ed; Vol. II; México; 1987; p.p. 1276.
- 3.- Bernaldez, Roberto; y cols.; "ANEMIA DE FANCONI"; Boletín Médico del Hospital Infantil de México; Vol. 42; No. 7; Julio 1985; p.p. 435-439.
- 4.- Cairo, Mitchell S; et al.; "THE USE OF ANTITHYMOCYTE GLOBULIN IN THE TREATMENT OF SEVERE APLASTIC ANEMIA IN CHILDREN" The Journal of Pediatrics; Vol. 100; No. 2; February; 1982; - p.p. 307-311.
- 5.- Camitta, Bruce M, et al.; "APALSTIC ANEMIA. PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, TREATMENT AND PROGNOSIS (FIRST OF TWO PARTS)"; The New England Journal of Medicine; Vol. 306; No. 11; March 18; 1982; p.p. 645-651.
- 6.- Camitta, Bruce M, et al.; "AFLASTIC ANEMIA. PATHOGEDESIS, DIAGNOSIS, TREATMENT AND PROGNOSIS (SECOND OF TWO PARTS)"; -- The New England Journal of Medicine; Vol. 306; No. 12; Mar 25 1982; p.p. 712-717.
- 7.- Dosik, Harvey; et al.; "LEUKEMIA IN FANCONI'S ANEMIA: CYTOGENETIC AND TUMOR VIRUS SUSCEPTIBILITY STUDIES"; Blood; Vol 36; No. 3; September; 1970; p.p. 341-351.
- 8.- Gastarena, Jesús; et al.; "FANCONI'S ANEMIA. CLINICAL STUDY OF SIX CASES"; The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology; Vol. 8; No. 3; 1986; p.p. 173-177.
- 9.- Jacobs, Peter; et al.; "FANCONI'S ANEMIA. A FAMILY STUDY WITH 20 YEAR FOLLOW-UP. INCLUDING ASSOCIATED BREAST PATHOLOGY "; Cáncer; Vol. 54; No. 9; Nov. 1; 1984; p.p. 1850-1853.
- 10.- Lisker, Rubén; et al.; "CYTOGENETIC STUDIES IN FANCONI'S ANEMIA, DESCRIPTION OF A CASE WITH BONE MARROW CLONAL EVOLUTION"; Clinical Genetics; Vol. 5; Jan; 1974; p.p. 72-76.

- 11.- Mc Glave; et al.; "THERAPY OF SEVERE APLASTIC ANEMIA IN YOUNG ADULT AND CHILDREN WITH ALLOGENIC BONE MARROW TRANSPLANTATION"; Blood; Vol. 70; No. 5; Nov.; 1987; p.p. 1325-1330.
- 12.- Means, Robert T; et al.; "RE-TREATMENT OF APLASTIC ANEMIA WITH ANTITHYMOCYTE GLOBULIN OR ANTILYMPHOCYTE SERUM"; The American Journal of Medicine; Vol. 84; April; 1988; p.p. 678-682.
- 13.- Minagi, Hideyo; et al.; "ROENTGEN APPEARANCE OF ANOMALIES ASSOCIATED WITH HIPOPLASTIC ANEMIAS OF CHILDHOOD: FANCONI'S ANEMIA AND CONGENITAL HIPOPLASTIC ANEMIA (ERYTHROGENESIS IMPERFECTA)"; Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.; -- Vol. 97; No. 1; May; 1966; p.p. 100-109.
- 14.- Nissen, Catherine; et al.; "TESTOSTERONE REDUCES COMPLEMENT SENSITIVITY OF PRECURSOR CELLS IN APLASTIC ANAEMIA PATIENTS TREATED WITH ANTILYMPHOCYTE GLOBULIN"; British Journal of Haematology; Vol. 69; No. 3; July; 1988; p.p. 405-411.
- 15.- Pochedly, Carl; "FANCONI'S ANEMIA. CLUES TO EARLY RECOGNITION"; Clinical Pediatrics; Vol. 11; No. 1; January; 1972; p. p. 20-24.
- 16.- Poon, Peter K; et al.; "DEFECTIVE DNA REPAIR IN FANCONI'S ANAEMIA"; Nature; Vol. 250; July 19; 1974; p.p. 223-225.
- 17.- Smith, David; "RECOGNIZABLE PATTERNS OF HUMAN MALFORMATION. GENETIC, EMBRYOLOGIC AND CLINICAL ASPECTS"; Ed. W.B. -- Saunders Company; Third Edition; USA; 1982; Vol. 7; p.p. 234-235.
- 18.- Swift, Michael R; et al.; "FANCONI'S ANEMIA. INHERITED SUSCEPTIBILITY TO CHROMOSOME BREAKAGE IN VARIOUS TISSUES"; Annals of Internal Medicine; Vol. 65; No. 3; September; 1966; - p.p. 496-503.
- 19.- Swift, Michael R; " FANCONI'S ANAEMIA IN THE GENETICS OF NEOPLASIA"; Nature; Vol. 230; April 9; 1971; p.p. 370-373.
- 20.- Temtamy, Samia; et Mc Kusick; " THE GENETICS OF HAND MALFORMATIONS"; Ed. Alan R. Liss Inc.; Seventh Edition; New York 1978; Volume XIV; No. 3.

- 21.- Williams, J, William; et al.; "HEMATOLOGIA"; Ed. Salvat;
2a. edición; USA; Tomo I; 1983; p.p. 275-295.
- 22.- Young, David; "S.V.40. TRANSFORMATION OF CELLS FROM PA--
TIENTS WITH FANCONI'S ANAEMIA. Letter"; The Lancet; Vol. 1; -
February 6; 1971; p.p. 294-295.