

11237 16
2es

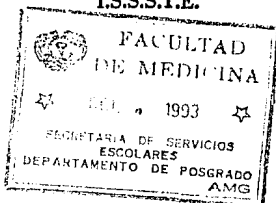


Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

I.S.S.S.T.E.



"Anemia de Fanconi"

REVISION BIBLIOGRAFICA
PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE:
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A
DR. LUIS MANUEL AVILA ZARAGOZA

ASESOR DE TESIS:

Dr. Eduardo Augusto Ordóñez Gutiérrez



México, D. F.

1993.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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

INTRODUCCION	1
ASPECTOS HISTORICOS	2
ASPECTOS GENETICOS	2
DIAGNOSTICO CLINICO	3
DIAGNOSTICO PARACLINICO	6
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	8
TRATAMIENTO	9
PRONOSTICO	13
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFIA	16

INTRODUCCION

ANEMIA DE FANCONI

El objetivo de presentar el siguiente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el tema, considerando los aspectos más importantes involucrados sobre el mismo en sus diferentes apartados, cuadro clínico y diagnóstico tanto clínico como paraclínico y en forma más importante el punto de vista terapéutico, ya que de eso depende el pronóstico, la evolución calidad de vida de los pacientes a corto y largo plazo.

Esta enfermedad es poco frecuente en nuestro medio, sin embargo llega a presentarse en forma esporádica motivo por el cual debemos de contar con información adecuada, para un mejor conocimiento de nuestros pacientes. La revisión de la literatura se realizó tanto nacional como internacional en los últimos tres años básicamente.

Este tipo de anemias se encuentra descrita en su grupo de trastornos conocidos como anemias aplásicas constitucionales, caracterizado por una insuficiencia de la médula ósea consistente en anemia, granulocitopenia y trombocitopenia. (1,2,3).

Es un trastorno familiar, caracterizado por la asociación de pancitopenia e hipoplasia familiar con una constelación variable de anomalías congénitas en diferentes órganos siendo lo más frecuentemente afectados: Piel, esqueleto, sistema nervioso central, renal y genital. (2).

PRINCIPALES TIPOS DE ANEMIA APLASICA CONSTITUCIONAL.

- 1.- Anemia aplásica constitucional (comienzo tardío) con anomalías congénitas o alteraciones cromosómicas. (Anemia de Fanconi).
- 2.- Anemia aplásica constitucional sin malformaciones congénitas (comienzo tardío. Anemia de Estren-Damashek).
- 3.- Aplasia de comienzo tardío sin disqueratosis congénita.
- 4.- Anemia aplásica constitucional (tipo II). Trombocitopenia congénita con pancitopenia de comienzo tardío, sin anomalías congénitas. (2).

ASPECTOS HISTORICOS

FANCONI: Describió por primera vez esta anomalía en tres hermanos que tenían microcefalia, intensa coloración marrón, hipoplasia genital familiar, estrabismo interno e importante hiperreflexia, además de anemia aplásica. (2). Uehlinger propuso el término de "Pancitopenia hipoplásica familiar".

Naegli denominó a este trastorno ANEMIA DE FANCONI en 1931.

El interés actual se encuentra centrado en las aberraciones cromosómicas espontánea e inducidas, y su relación con la elevada incidencia de enfermedades malignas.

La literatura hace referencia a los pocos casos reportados actualmente 200 aproximadamente. (1).

ASPECTOS DE TIPO GENETICO

Una tercera parte de los casos afectados son esporádicos, dos terceras partes se trata de casos familiares en los cuales se ha observado consanguinidad entre los padres esto sugiere la presencia de una herencia autosómica recesiva simple. Cuando los padres son consanguíneos se ha determinado una frecuencia hasta de un 20% en comparación con el 0.5% de la población general. También se ha determinado que los padres comparten determinantes del sistema mayor de Histo compatibilidad HLA-D cromosoma 6 en un halotipo, otra observación es que este mismo antígeno se hereda de la forma autosómica, de modo que la madre y el hijo tienen el mismo sistema de histo compatibilidad. Se observa que la edad materna en el momento del parto es mayor que la habitual y en 66% se trata de varones afectados. (2,4).

Löhr y Cols. encontraron (1965) la carencia de hexoquinasa al cual conduce en forma secundaria a la presencia de fracturas de cromosomas (2).

También desde el punto de vista genético se hace referencia a la presentación similar a la forma adquirida en las cuales se encuentra un aumento de la Hb fetal y una deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) y una fragilidad osmótica alterada de los eritrocitos de estos pacientes. (1).

Algunos autores estudiaron el efecto del mitocin C y el Bromodeoxyuridine sobre la inducción de aberraciones

Cromosómicas en los linfocitos de 4 pacientes con anemia de Fanconi, y de un sujeto normal, un control y 6 experimentos fueron realizados si como una prueba para comprobar un posible sinergismo entre estos dos medicamentos. (1).

Este efecto de sinergismo no pudo ser comprobado sobre la inducción de las aberraciones cromosómicas en los linfocitos de la anemia de Fanconi, sin embargo los linfocitos mostraron más daño cuando las células fueron recolectadas 24 hs. posteriores al tratamiento que inmediatamente al mismo. Esto puede ser explicado por un defecto en la reparación del DNA o por un efecto tóxico de oxigenación de las células durante el procedimiento. (7).

Se menciona en la literatura el reporte de un síndrome denominado N el cual está caracterizado por retardo mental, malformaciones y lesiones cromosómicas y desarrollo de células leucémicas. Fueron estudiados los fibroblastos de estos pacientes con este síndrome asociado a cromosoma X (sexual) ligado a la deficiencia de Alfa DNA plimerasa de pacientes del gen localizado en el cromosoma X. (5,8).

Se ha reportado a la BLEOMICINA el cual es conocido por presentar alteraciones de DNA produciendo un incremento de lesiones cromosómicas, esto último se ha informado en controles de células de pacientes con anemia de Fanconi y en fibroblastos del síndrome N. (8).

DIAGNOSTICO

Desde el punto de vista diagnóstico se reporta que él puede ser relativamente fácil de establecer cuando los casos son típicos y se presenta la amplia gama de manifestaciones clínicas, tanto desde el punto de vista hematológico, como sería la aplasia de la médula, así como de las malformaciones congénitas múltiples. (1,2,4,11).

En cuanto a las alteraciones hematológica existen diferentes opiniones en cuanto a la presentación en general no se ha observado un patrón bien establecido.

Algunos autores opinan que no se ha observado su presentación antes de los 5 años de edad, incluso puede observarse hasta los 12 años de edad.

Otras variaciones de presentación cronológica reportan que su presentación es rara de los 17 meses de edad, incluso puede ser hasta la segunda década de la vida. (2,4).

Desde el punto de vista morfológico hay una hipoplasia que se extiende a todos los sistemas parenquimatosos de médula ósea. Dicha hipoplasia no existe de modo continuo en la eritropoyesis ya que pasajeramente se pueden hallar alteraciones características de eritroblastos, tanto hiperplásicas como pseudoplásicas, la alteración característica de la médula ósea es la reducción de toda eritropoyesis, así como la hipoplasia de la granulopoyesis y la trombopoyesis, en los casos familiares de trastornos hematológicos, existe la tendencia a que se presenten a la misma edad. La trombocitopenia es generalmente la primera anomalía que se presenta, seguida posteriormente de anemia severa y granulocitopenia, en consecuencia y en base a lo anterior las manifestaciones clínicas pueden ser sangrados anormales purpúricos, anemia y presencia de infecciones a diferentes niveles y con grados variables. Cuando la pancitopenia se desarrolla de forma completa es totalmente similar a las formas adquiridas de anemia aplásica y se expresa clínicamente con el mismo espectro y gravedad. (10,11).

Fue realizado un estudio en el cual se correlacionó la etapa clínica, de sangre periférica, de médula ósea y de células mononucleares, los cuales fueron cultivados en metilcelulosa adicionados de eritropoyetina y otros factores de crecimiento.

La sangre periférica y de médula ósea de 6 pacientes fue cultivada y analizada a crecimiento normal con oxígeno al 20% comparado con el crecimiento lento con oxígeno al 5%. Todos los pacientes fueron clasificados en 6 grupos diferentes. (BFO-E=Hemolisis).

- 1.- Aplasia severa, trasfundido, sin precursores eritropoyéticos. (un paciente).
- 2.- Severo, trasfundido y con andrógenos no correspondiente (un paciente sin hemolisi de sangre (BFO-E).
- 3.- Andrógenos correspondientes, (ocho pacientes) con deplección BFO-E en la sangre.
- 4.- Aplasia con tratamiento inicial (dos pacientes) con CFO-E y BFO-E con cifras menores en la sangre.
- 5.- Establece con anemia moderada, y/o trombocitopenia, y/o macrocitosis. (siete pacientes BFO-E con cifras menores a lo normal.
- 6.- Normales hematológicamente con cifras BFO-E bajo normal.

Los datos obtenidos demostraron que existe una correlación clínica satisfactoria y confiable en cuanto a la etapa clínica y la eritropoyesis en vitro a mejor estabilidad hematológica mejor eritropoyesis. Así como también se hace énfasis en que el cultivo de los precursores de eritrocitos en vitro podrá ser utilizado como un indicador del pronóstico hematológico en la anemia de Fanconi. (10).

MALFORMACIONES CONGENITAS

Se reporta que pueden observarse incluso desde el nacimiento las cuales pueden presentarse solas o combinadas en una amplia gama y a diferentes niveles. Las anomalías que contribuyen en forma especial al diagnóstico son: La Hiperpigmentación de la piel, las malformaciones esqueléticas, la estatura pequeña y el hipogonadismo.

HIPERPIGMENTACION DE LA PIEL.

Este trastorno se observa en un 76% aproximadamente, dicha pigmentación suele ser central y afecta cuello, axilas, areolas, abdomen, ombligo, genitales y las ingles. Histológicamente se observa mayor cantidad de la melanina en la membrana basal.

DEFORMACIONES Y ALTERACIONES DEL ESQUELETO.

Este tipo de anomalías se presentan en gran variedad, se menciona que se presentan hasta en un 75% de los pacientes, las alteraciones para fines prácticos se deciden como sigue:

ESTREMIDADES SUPERIORES. Aplasia e hipoplasia de los pulgares, aplasia e hipoplasia del primer metacarpiano, número de carpianos disminuido, aplasia e hipoplasia del radio, aplasia de antebrazo, ligera hipoplasia de antebrazo, ligera hipoplasia del número, sindactilia.

EXTREMIDADES INFERIORES. Luxación de cadera, enfermedad de Perthes, pie zambo, aplasia de calcáneo.

OTRAS. Microcefalia, deformidad de cara, hipoplasia de mandíbula.

ESTATURA BAJA.

En cuanto a este problema, se menciona que se puede manifestar variable 60 al 75% del total de los pacientes, lo característico es que el tronco sea corto y las piernas relativamente largas, en algunos pacientes se han descrito deficiencias de hormona del crecimiento.

MALFORMACIONES RENALES.

Se reporta que esta alteración se presenta hasta en un 28% aproximadamente, algunas series reportan como la forma más común la ausencia de riñón, en forma de herradura, hidronefrósis, otra serie más completa los reporta en el siguiente orden, aplasia renal, pelvis renal y ureter doble, riñón en herradura, hidronefrosis y magoureter, riñón quístico completo.

HIPOGENITALISMO.

En muchas series se ha reportado este tipo de alteraciones sin embargo se menciona que es muy difícil de valorar en los pacientes muy jóvenes, la frecuencia aproximada es de un 35% las alteraciones encontradas son criptorquidia, hipoplasia con malformaciones del miembro viril, así como hipoplasia de los genitales femeninos.

OTRAS MALFORMACIONES MENCIONADAS.

Microftalmos (15%), Estrabismo (21%), Hiperreflexia (19%), Oligofrenia (17%).

ALTHOFF. Ha señalado que las anomalías del esqueleto puede referirse a un trastorno producido aproximadamente a los 31 o 32 días del desarrollo intrauterino, las fases de diferenciación del tejido hematopoyético corresponden a los días 24 y 25 y la del desarrollo renal a 2 a 3 días más tarde. por lo tanto se puede inferir que los problemas se presentan en estos pacientes en el orden cronológico descrito. (1,2,4,9,12).

DIAGNOSTICO PARACLINICO.

La característica de la MD es la reducción de toda la eritropoyesis, hipoplasia de la granulopoyesis y de la tromboyesis, consecuencia de ello son las alteraciones

características que se encuentran en la biometría la cual generalmente muestra una leucopenia de menos de 5,000, con netropenia y linfocitosis relativa de 80 a 90%, así como también una trombopenia de menos de 50,000, las manifestaciones en cuanto a la forma roja son una menenia intensa, los eritrocitos pueden descender hasta 0.5 de millón y es más frecuente encontrarlos en cuenta total del millón. La nemia frecuentemente es macrocítica estando aumentado el diámetro medio de los eritrocitos, la mayoría de las veces por arriba de 8 micras, así como el volumen eritrocitario medio de 90 a 120. El contenido de Hb está aumentado.

Las cifras de reticulocitos por mil están siempre descendidas y ocasionalmente se encuentran normales o aumentadas pero sólo en forma transitoria, así pues junto a hipo y aplasia deben darse al menos en forma pasajera hiperplasia de la eritropoyesis.

Algunos autores han demostrado un descuento en la concentración de ATP y un incremento casi al doble de la ATP esa con una marcada abreviación del tiempo de vida de los eritrocitos, por lo tanto y en consecuencia se encuentra aumentada al excreción de urobilinógeno en heces y orina.

Un hallazgo importante reportado es un aumento del porcentaje de Hemoglobina F, desde un 2.8 a un 10.5% considerando como cifras normales por abajo de 2%. el hecho de que la Hb B preceda a la manifestación de la anemia habla en contra de su determinación en la enfermedad de anemia de Fanconi, por el elevado contenido de hemoglobina. En cuanto a la determinación de Hierro y Cobre en suero se encuentran aumentados.

Otros estudios de importancia para la valoración integral de estos pacientes están encaminados a detectar las alteraciones ósea y renales descritas, por lo cual deberá de valorarse una serie ósea y un US renal y de vías urinarias completamente con una urografía excretora. (1,2,3,4,10,11).

Existe un estudio complementario el cual se realizó en unas gemelas monocigóticas las cuales fueron disgnósticas al nacimiento como Anemia de Fanconi ya que presentaban múltiples anomalías congénitas y un incremento aparte de la base cromosomal fueron estudiadas por 13 años en forma prospectiva durante los cuales no desarrollaron alteraciones hematológicas. Se les realizó un test para investigar incremento aparente de la base o

alteraciones cromosómicas inducido por DIEPOXIBUTANE (DEB) repetido en dos ocasiones. También se utilizó el coeficiente de clasificación para el diagnóstico de anemia de Fanconi desarrollado por Auerbach (1989) basados únicamente en aspectos de tipo clínico el coeficiente de probabilidad de que tuvieron anemia de Fanconi fue de 0.75 y 0.98, por medio del registro internacional para anemia de Fanconi otros 15 pacientes tuvieron la misma probabilidad, pero se registraron DEB negativos y no desarrollaron anemia aplásica. Estos casos demostraron la utilidad del test con DEB y otro agente de mezcla de eslabones de DNA en orden para discriminar entre una anemia de Fanconi con otros síndromes que tengan fenotipos similares (6).

ANEMIA DE FANCONI Y EMBARAZO

Se registraron 6 nuevos casos de anemia de Fanconi y se revisaron otros 11 reportados en la literatura, al menos 110 mujeres con anemia de Fanconi alcanzaron los 16 años de edad o más de las cuales se embarazaron el 15%, hubo un total de 16 embarazos, resultando 19 nacimientos con 18 sobrevivientes. Anemia y trombocitopenia se presentaron en 10 embarazos, pero 5 mejoraron subsecuentemente y no presentaron nuevos problemas hematológicos, 7 de las pacientes embarazadas murieron subsecuentemente de cáncer y dos por sangrados trombocitopénicos 3 y 20 después. No se presentaron muertes perinatales. El embarazo en la anemia de Fanconi es claramente posible con un riesgo aumentado de aspectos obstétricos y hematológicos manejables. (15).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

No debería haber aumento en la dificultad en cuanto al diagnóstico en los pacientes que presentan las anomalías típicas de anemia de Fanconi, como ya se mencionó previamente, análisis cromosómico, el examen físico cuidadoso, el estudio del esqueleto y la pielografía intravenosa, deberían de permitir la distinción entre anemia aplásica y anemia de Fanconi. (2)

El diagnóstico diferencial puede considerarse con los siguientes trastornos:

A.- Sin pancitopenia.

- 1.- Pulgar con tres falanges con anemia hipoplásica.
- 2.- Trombocitopenia y falta de radios.

B.- Con pancitopenia.

- 1.- Anemia de Fanconi.
- 2.- Anemia aplásica adquirida.
- 3.- Disqueratosis congénita.
- 4.- Anemia aplásica constitucional sin anomalías congénitas. (Anemia de Estren-Damasheck).
- 5.- Anemia aplásica constitucional tipo II.

Los síndromes de las tres falanges acompañados con anemia aplásica, y de la trombocitopenia-ausencia de los radios se caracterizan porque representan su problema hematológico desde el nacimiento y no evolucionan hacia una anemia aplásica total.

La anemia aplásica tipo II es una trombocitopenia magacariocítica que aparece al nacer y posteriormente evoluciona hacia pancitopenia, sin embargo en esta los cromosomas son normales y no se presentan anomalías congénitas.

La disqueratosis congénita es un trastorno que comparte muchos hallazgos con la anemia de Fanconi, incluyendo el desarrollo de pancitopenia, aumento de la pigmentación cutánea, retardo mental y detención del crecimiento. Sin embargo pueden estar presentes en la disqueratosis congénita y ausentes en la anemia de Fanconi el eritema y la trofia cutánea telangiectásica, la displasia exocrina ungueal y dental, así como divertículos del esófago. Mientras que las anomalías esqueléticas renales se encuentran en la anemia de Fanconi, pero ausentes en la disqueratosis congénita, en esta última se presentan además de la leucemia y el hepatocarcinoma, también de ano, vulva y encías.

En algunos pacientes puede ser difícil de distinguir entre ambos trastornos. (1,2,3).

TRATAMIENTO.

El tratamiento habitual de estos pacientes es de sostén en forma crónica, básicamente con apoyo hematológico y de los problemas que ocurren durante la evolución, antes de 1985 la mortalidad reportada era hasta de 99% disminuyéndose actualmente hasta en un 50%, el objetivo

principal del tratamiento de los pacientes está encaminado a la sobrevida del tiempo suficiente para que se alcance la remisión la cual se alcanza aproximadamente al 3° ó 4° mes de tratamiento adecuado, esta sobrevida puede verse amenazada por complicaciones como son las infecciones, hemorragias, hipoxia tisular severa crónica, los medicamentos de sostén indicados son los del tipo de los andrógenos (Metenolona y Oximetolona), así como esteroides (Prednisona), sin embargo el manejo de estos pacientes no está exento de efectos adversos indeseables como sería la sensibilización a plaquetas, eritrocitos y leucocitos debido a las transfusiones múltiples, los medicamentos también presentan efectos adversos indeseables que se mencionarán posteriormente (1,2,3).

La bibliografía actual aborda varios aspectos terapéuticos novedosos y se podría asegurar que los adelantos desde el punto de vista científico en este tema están casi dirigidos en una gran parte a este último apartado. A continuación se exponen algunos puntos de importancia. (16,17,18).

Se reporta el estudio de 11 pacientes con las características típicas de anemia de Fanconi por estudio citogenético, todos tuvieron anomalías excepto uno, durante se evolución dos pacientes presentaron leucemia aguda no linfoblástica y el resto solo anemia de Fanconi, todos ellos recibieron tratamiento con Oxymetholona y tuvieron una evolución adecuada por un promedio de 38.6 meses, ambos pacientes con leucemia aguda no linfoblástica murieron. (16,18).

Como sabemos en la anemia de Fanconi, la evolución es generalizada fatal, excepto en los pacientes que reciben trasplante de médula ósea de un hermano con HLA idéntico, de acuerdo con los trabajos preliminares sobre la sensibilidad a células de la anemia de Fanconi y a pruebas de radiosensibilidad en vivo, se han realizado regimenes de condiciones modificando las células con ciclofosfamida a 20 mg/kg y con 5 grays de radiación toracoabdominal, fueron tratados 19 pacientes, de esos se reporta una sobrevida del 4% con una vida media de 4 años con un rango de 6 meses a 4 años. El rechazo del injerto huésped fue la principal complicación en 58% y fue responsable directamente de 4 muertes, los resultados expuestos mostraron que el trasplante de MD tuvo éxito en la mayoría de los casos, la disminución de la dosis de ciclofosfamida permite una mejor respuesta, sin tanta toxicidad están en proyecto

estudios para usar este tipo de protocolo en situaciones sin un donador de HLA idéntico. (17).

Otro grupo de investigadores reporta el resultado con 5 pacientes 4 hombres y una mujer, los cuales fueron sometidos al trasplante de MO, sus rangos de edad entre 4 y 13 años, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el trasplante fue de 6 meses a 10 años, tres pacientes habían sido tratados previamente con Oximetolona y Prednisona el rango de edad fue de 20 meses a 25 años, la correlación entre donador y receptor fue de 4 casos mujer-hombre y el restante hombre-mujer, todos fueron HLA idénticos, los cultivos de linfocitos fueron negativos, el trasplante de MO se realizó con un infusión de 2.2 a 5.3×10 células de MO x kg. Fue usada la ciclosporina A como profiláctico de la enfermedad injerto huésped, se asoció a Metrotexate en un caso y a Prednisona en los restantes, un paciente no mostró datos de rechazo, el demás grupo tubo lugar de 8 a 18 días posteriores y fueron de grado II a III, cuatro pacientes están vivos y en buenas condiciones generales de 11 a 63 meses posteriores al trasplante, el resto de los que presentaron rechazo murieron en los siguientes 45 días posteriores al mismo (un solo paciente), estos resultados se confirman por otros autores así que podrían considerarse como una buena opción de tratamiento en la Anemia de Fanconi. (18).

En base a los rechazos y los problemas mencionados en el trasplante de médula ósea, dos grupos europeos uno para el trasplante de médula ósea y otros para inmunodeficiencia, realizaron un estudio en 46 pacientes con desórdenes de inmunodeficiencia verdaderos (Sx. de Wiskott-Aldrich, Inmunodeficiencia funcional de células tipo 1 con o sin expresión de deficiencia de HLA-II) osteoporosis maligna o anemia de Fanconi, con respectivos trasplantes de médula ósea con HLA no idénticos de diferentes donaciones. Fueron retirados de la MO las células uno (cell-1) para reducir el riesgo de enfermedad injerto contra huésped. También con este mismo propósito fue infundida en los pacientes un Ac monoclonal de ratón específico para la función linfocítica (LFA-1). Once pacientes recibieron cinco infusiones de 0.1 mg/kg. de 3 a 5 días, 35 pacientes recibieron 0.2 mg/kg. diarios por 3 a 6 días. (19).

En estos pacientes el índice de sobrecrecimiento fue de 2% en lugar de 26.1% observado en un grupo control anterior de 24 pacientes, tratados en forma similar excepto

por la infusión de Anticuerpos Anti-LFA1, no ocurrió rechazo tardío, el método de deplección celular 1 (E-Rosetting or compath IM plus complement). El resultado fueron diferentes índices de crecimiento (83.3% y 5/0.9% respectivamente, $P=0.05$). El índice de crecimiento fue ligero pero no significativamente influido por el grado de compatibilidad entre el donador y el receptor, el rechazo agudo de grado II o mayor ocurrió en 35.5% de los pacientes y el índice de rechazo crónico fue de 12.9%. El total de la supervivencia actual con injerto funcional es de 4/,3% en término medio en un seguimiento a 28 meses en pacientes con Inmunodeficiencia y con Osteoporosis, pero no se observó sobrevivencia en ninguno de los cuatro pacientes con Anemia de Fanconi, el desarrollo total funcional de las células de tipo 1 se observó en un promedio de 6 meses, y el desarrollo funcional de las células B se observa en un promedio de 10 meses. Los problemas infecciosos significativos se desarrollaron en la mayoría de los pacientes en el postrasplante, el virus de Epstein-Barr por células de tipo B proliferó o desarrolló síndrome infeccioso en 7 pacientes, seis de los cuales estaban afectados de síndrome de Wiskott-Aldrich. La corrección de la Inmunodeficiencia en términos de cinética y calidad en la que se observó con Inmunodeficiencia severa combinada en los HLA no idénticos BMI. El uso en vivo de anticuerpo CD11a-LFA-1 como una terapia inmunosupresora adicional en los HLA no idénticos BMI. Puede así promover el crecimiento y la supervivencia, con la corrección de la enfermedad primaria, en un número importante de pacientes con osteoporosis e Inmunodeficiencia tratados durante la vida, pero no en los pacientes con Anemia de Fanconi. (19).

Se ha demostrado recientemente que la sangre de cordón umbilical de HLA genotípicamente igual de donadores puede proveer un número suficiente de células precursoras para la reconstitución hematológica. Esta técnica ha sido utilizada sucesivamente en el tratamiento de los niños afectados de Anemia de Fanconi. Células fetales fueron examinadas en cuanto a su tipo de HLA la sangre del cordón de donadores compatibles pueden ser recolectadas al nacimiento y congelarse para su subsecuente uso en reconstituciones hematológicas.

La célula fetal con amplificación del DNA por tipificación D2 puede ser un importante procedimiento adjunto para la verificación serológica de la determinación

de HLA II y/o establecer clase II con halotipos idénticos al paciente.

Otro autores ha demostrado que la sangre del cordón umbilical humano contiene clonas de células precursoras en un número comparable al de la médula ósea adulta, se reporta el 5° caso exitoso de trasplante de cordón umbilical. El paciente venía padeciendo de anemia de Fanconi complicada con marcada anemia aplásica. Durante el embarazo se mostró que la madre estaba portando un hermano no afecto de la enfermedad y con HLA idéntico al del paciente, la sangre al nacimiento fue colectada y congelada con nitrógeno líquido, después se trató al paciente afectado con Ciclofosfamida y radiaciones como anteriormente se ha descrito, los pacientes recibieron el trasplante de sangre del cordón umbilical de células descongeladas. Tres pacientes no presentaron efectos colaterales inmediatos, uno no tuvo suficiente seguimiento, pero dos pacientes están vivos con una adecuada reconstitución hematológica donada y sin la enfermedad crónica de injerto huésped. (20,21,22,23,24).

PRONOSTICO

El uso de esteroides y andrógenos han dado como resultado la remisión a largo plazo, anteriormente la enfermedad habitualmente era fatal dentro de los dos años posteriores al diagnóstico, sin embargo el incremento en la supervivencia ha condicionado que se incremente la predisposición a la malignización de las células con que estos pacientes cursen, en base a esto se ha incrementado el diagnóstico de Leucemias y Tumorações sólidas en estos niños tanto en forma espontánea como secundaria a tratamiento, en seguida se mencionan algunos reportes de interés en la literatura. (1,2,3).

Una revisión de todos los casos por el Comité de Registro Internacional para la anemia de Fanconi reporta que por lo menos un 15% manifestaron Leucemia mielocítica aguda o Preleucemia.

Estos pacientes comúnmente presentaron clonas de médula ósea cariotípicamente anormales, pero no mostraron traslocaciones cromosómicas, representando puntos débiles asociados con Oncógenos específicos, la leucemia en la anemia de Fanconi es más bien un proceso evolutivo, más que una fase aguda única, el defecto celular en la anemia de Fanconi resulta de una inestabilidad cromosomal,

hipersensible al daño de DNA y con inestabilidad por mutaciones de alelos dañados. Hasta la fecha es lo que se presenta, la característica de la anemia de Fanconi podría fomentar nuestro entendimiento en la etiología de las Leucemias. (26,27).

Se reporta el caso de un paciente de 11 años el cual se conocía enfermo de anemia de Fanconi, de tres años de evolución, tratado con androgénos y esteroides, así como múltiples transfusiones, dos semanas antes de su muerte se remitió por una crisis aguda de anemia aplásica con septicemia y marcadas alteraciones en el funcionamiento Hepático. La autopsia reveló peliosis y múltiples tumores hepáticos que fueron estudiados histológicamente, donde se diferenció carcinoma hepatocelular.

Este caso contribuye a prevenir esas neoplasias hepáticas no metastásicas y peliosis pudiendo encontrarse en pacientes con anemia de Fanconi tratados con Andrógenos y Esteroides. (28,29).

Se reporta al caso de otro muchacho de 9 años el cual padecía de anemia de Fanconi tratado con Oxymethalona un andrógeno sintético, murió de hemorragia intracraneal, en la autopsia el hígado presentó diversos adenomas y un gran carcinoma fibrolaminar hepatocelular en la anemia de Fanconi. (PHLEBECTATIC PELIOSIS HEPATITIS). Los once casos de la anemia de Fanconi reportado anteriormente no tuvieron aparentemente tipo fibrolaminar, los cuales tuvieron mejor pronóstico, ocurriendo en varios niños de ambos sexos y generalmente no se asociaron con cirrosis.

El potencial de malignidad de los tumores primarios de hígado asociados con anemia de Fanconi es como la naturaleza de sus relaciones de anemia de Fanconi y la terapia con esteroides anabólicos. (28,29).

Otros casos reportados por tener un alto riesgo de asociación de anemia de Fanconi y Carcinoma, se reportó un caso de un niño de 11 años con carcinoma de células escamosas de la lengua.

CONCLUSIONES

Por último otro punto importante en los pacientes y relacionado con el pronóstico es el relacionado con el crecimiento posteriormente al trasplante de médula ósea, en padecimientos como Anemia Aplásica, Anemia de Fanconi y Síndrome de Wiscott-Aldrich. En 14 de 21 pacientes se observó detección del crecimiento lineal posterior al trasplante de médula ósea, el restablecimiento del crecimiento en forma normal tendió a ocurrir 1 a 2 años, posteriores al trasplante, si ésta se ejecutó a edad temprana. También se realizaron pruebas de estimulación con Hormona del crecimiento las cuales se llevaron a cabo de 5 a 72 meses después del trasplante de médula ósea. 6 de 8 pacientes con enfermedad de injerto huésped crónica presentaron retraso significativo en el crecimiento, mientras que 8 de 13 sin enfermedad de injerto huésped disminuyeron su crecimiento, en la mayoría se llevó a cabo el estímulo mencionado, ninguna edad en trasplante, ni enfermedad diferente, ni presencia en el retardo del crecimiento postrasplante, dan diferencia significativa en la respuesta a la estimulación de la hormona del crecimiento.

Esto concluyó que aproximadamente 2/3 partes de los niños con injerto de médula experimentaron una trascendente disminución de la velocidad de crecimiento después del trasplante de médula ósea. (30).

BIBLIOGRAFIA

1. Carl HS, Dunnis RM. Et al. Hematología Pediátrica. Principales tipos de anemia aplásica constitucional. 3a. edición 1985 Salvat, 1985: 541 - 545.
2. Opitz H, Schmid F, y cols. Anemia colástica, hereditaria, con malformaciones múltiples, Anemia de Fanconi. Enciclopedia Pediátrica, 1967, VI,: 884-887
3. Abel BG, Hematología básica. Anemia aplásica. 2a. edición. México: Ediciones Médicas del Hospital Infantil, 1988: 77 - 78.
4. Athale OH, Rao SR, et al Fanconis anemia, Clínico-Hematological and cytogenetic study. Indian Pediatr 1991; 28: 1003 - 1011
5. Majander A, Soumalainen A, et al Congenital hypoplastic anemia, diabetes, and several renal tubular dysfunction associated with a mitochondrial DNA deletion. Pediatr-Res 1991; 30: 32 - 30.
6. Poole SR, Smith AC. et al Monozygotic twin girls with congenital malformations resembling Fanconi anemia. Am J Med Genet 1990; 1, 42 (6) : 80 - 84.
7. Frias S, Mendoza S. et al. Effect of mitomycin C and bromodeoxyridine on Fanconis anemia lymphocytes. Ann - Genet; 1991, 34 104.
8. Floy KM, Hess RD; et al DNA polymerase alpha defect in the N syndrome. Am - J - Med - Genet; 1990; 35: 303-305.
9. Lipson A. Radial ray defects and associated anomalies; unique nature of the radial deficiencies and facial dysmorphism in the TAR syndrome (letter;comment). Clin-Genet; 1990 Jan; 3/11). 8-9.
10. Alter BP, Knobloch ME. et al Erythroidopoiesis in Fanconis anemia. Blood; 1991; 1; 8 602 - 608.

11. Mc Mullin MP, Mahendra P; et al Myelodisplasia as the initial presentation of Fanconis anemia in a phenotypically normal child. Clin - Lab - Hematol; 1991; 13: 38 - 39.
12. Muroi K, Amemiya Y. et al long-term bone marrow failure accompa Nied by skin pigmentation. Int - J - Hematol; 1991; 54 : 281.
13. Mc.dougall LG, Greeff MC; et al Fanconi anemi in black African children. Am - J - Med Genet; 1990, 36: 408-412.
14. Alter BP. Fanconi anemia in blacks. Am - J - Med - Genet; 1992 Feb 1 43 (3): 393 - 394.
15. Alter BP; Frissona CL, et al Fanconis anemia and pregnancy, Br - J - Haematol; 1991, Mar; 11: 410 - 418.
16. Locatelli F, Bonetti F; et al Successful allogenic bone arrow trasplantation in a chil affected by Fanconi anemia. Bene - Marrow - Transplant; 1991. Suppl 3: 128-130.
17. Gluckman E. Radiosensitivity in Fonconi anemia: application to the conditioning for bone marrow trasplantation to radiother Oncol: 1990: 18 Suppl 1: 88-93.
18. Ortega JJ, Oliver I, et al Bone marrow transplantation in Francosis anemia results in 5 patients. Sangre (Barch); 1990; Dec, 35 /6): 433 - 440.
19. Fischer A, Friedrich W. et al Reduction of graft filure by a monoclonal antibody (anti-LPA-1 CD 11a) after HLA nonidentical bone marrow transplantation in children with immunodeficiencies, osteopretosisand Fanconis anemia: a European group for immunodeficiency/European group for bone marrow transplantation report1. Blood; 1991, Jan is 11: 249 - 256.
20. Auerebach AD, Liu Q, at el Prenatal identification of potencial doners for umbilical cord transplantation for Fanconi anemia, transfusion; 1990: 20: 34.

21. Pollacks MS, Auerbach AD, et al DNA amplification for DQ typing as an adjunct to serological prenatal HLA typing for the identification of potential donors for umbilical cord blood transplantation. Hum - Immunol; 1991; Jan 30: 45 - 49.
22. Gluckman E. Devergie A; et al transplantation of umbilical cord blood in Fanconi anemia. Nouv - Rev - Fr - Haematol; 1990; 32: 423 - 425.
23. Esperou - pouderau H; Gluckman E. Bone marrow transplantation and umbilical cord blood results in children with Fanconi disease. Soius; 1991, Jul - Aug; (550-551): 1-8.
24. Schmitt K, Iulzen W. rare indications for iron chelationtherapy with desferrioxamina. PEDIATH PADOL; 26 199 - 202.
25. Hopins NC, Manchara A, et al Spontaneous improvement in Franconis anemia. Pathology; 1991, Jul, 23: 254 -255.
26. Alter BP. Leukemia and preleukemia in Franconis anemia. Cancer Cutogent; 1991, Feb 58: 206 - 208.
27. Auerebach AD, Fanconi anemia and leukemia: tracking the genes Leukemia; 1992; 6 suppl 1; 1 - 4.
28. Moduay J, Schaff Z, et al Hepatocellular carcinoma in Fanconis anemia treated with androgen and corticosteroid. Zentralbl Pathol; 1991, Aug 1: B: 16/10.
29. Shinohara O, Kato S, et al Growth after bone marrow transplantation in children. Am - J - PEDIATR Haematol Oncol, 1991, Fall; 13: 263 - 268.
30. Majander A, Soumalainen A, et al. Congenital hypoplastic anemia, diabetes, and several renal tubular dysfunction. associated with a mitochondrial DNA deletion. PEDIATR Res, 1991, Oct. 30: 32/30.

31. Thompson PW; Standen PW; Standen GR, et al Transient E (y,1) (q12;q21) in a patient with Fanconi anemia and myelodysplastic syndrome, Cance - Genet - Cytogenet, 1991, Apr; 52: 201 - 202.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA