



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**PERFIL CLINICO Y HEMATOLÓGICO EN NIÑOS
CON ANEMIA DE FANCONI DIAGNOSTICADOS
EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA
PEDIATRICA DE LA UNIDAD MEDICA DE ALTA
ESPECIALIDAD "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ
GARZA" CMN LA RAZA"**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN:**

PEDIATRIA MEDICA

**P R E S E N T A
DR. FERNANDO M. ITO TSUCHIYA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. MA. TERESA DUEÑAS GONZÁLEZ**



MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

124
7251

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**


DR. JOSE LUIS MATAMOROS TAPIA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN MÉDICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
"DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"


DR. MARIO GONZÁLEZ VITE
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA MÉDICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
"DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"


M en C MARIA TERESA DUEÑAS GONZÁLEZ
ADSCRITA AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
"DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"


DR. FERNANDO MITSUTOSHI ITO TSUCHIYA
MEDICO RESIDENTE DE 4º AÑO PEDIATRÍA MÉDICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
"DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"



Título

**Perfil clínico y hematológico de niños con anemia de Fanconi diagnosticados en
Hematología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Gaudencio
González Garza” Centro Médico Nacional “la Raza”**

Agradecimientos

A Dios por darme la oportunidad de vivir en toda su plenitud.

A mis padres por ofrecerme todo su apoyo incondicional, sus enseñanzas, amor y cariño que fue y es totalmente indispensable para que haya podido lograr ser lo que soy.

A mis hermanos por estar siempre en vigilia de mis éxitos y mis fracasos, y ser parte fundamental en la formación de mi vida.

A toda mi familia y amigos por todos sus consejos y apoyo.

A la Doctora María Teresa Dueñas por sus enseñanzas y su apoyo desinteresado para la realización de éste trabajo.

A mis maestros por ser pieza fundamental para mi formación profesional

A todos los niños que gracias a ellos pude darme cuenta de la verdadera finalidad de la medicina que es servir y el mejor precio que es formar parte de su felicidad.

Índice

Tema	Página
Resumen.....	6
Introducción.....	8
Justificación.....	19
Planteamiento de problema.....	20
Objetivos.....	20
Material y métodos.....	21
Resultados.....	22
Gráficas y tablas.....	25
Discusión.....	30
Conclusión.....	32
Bibliografía.....	33

RESUMEN

Título: Perfil clínico y hematológico de niños con anemia de Fanconi diagnosticados en Hematología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN la Raza.

Objetivos: Conocer las características clínicas y hematológicas de niños con anemia de Fanconi diagnosticados en Hematología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN la Raza.

Material y métodos: Se revisaron los expedientes clínicos y la base de datos con que cuenta el servicio de hematología pediátrica de pacientes con el diagnóstico de anemia de Fanconi, de 16 años de edad y menores, diagnosticados en la Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN la Raza desde 1975 hasta diciembre del 2003. De dicho estudio se recolectó las características clínicas y hematológicas que presentaban los pacientes con anemia de Fanconi. Los resultados se resumieron como porcentajes en las variables cualitativas y las cuantitativas de acuerdo a su distribución mediante mediana.

Resultados: De 1975 a 2003 se estudiaron 26 pacientes con anemia de Fanconi. La mayoría de ellos fueron residentes del Estado de México y D.F. esto es por la zonificación de la unidad médica de la Raza. No se observó predominio de género. El pacientes más joven diagnosticado fue un femenino de 5 meses y el de mayor edad al diagnóstico fue a los

16 años. La edad de inicio del padecimiento es entre los 4 a 6 años de edad (mediana 5), mientras que la edad en que se estableció el diagnóstico con mayor frecuencia, entre los 4 y 12 años. El 7.6% del total de los pacientes tuvieron consanguinidad. En este estudio, al estudiarse a los hermanos del paciente, se detectaron 6 familias afectadas. El 46% de pacientes presentaron peso bajo al nacimiento, el resto osciló entre la percentila 10-25. Las alteraciones clínicas fueron: talla baja en el 76% de los pacientes, alteraciones en los dedos en un 57% de los pacientes, alteraciones faciales en el 34%, 30% con alteraciones en la piel, alteración en eminencia tenar en una 24%, malformaciones nefrológicas en 24%, cardiopatías en el 15%, alteraciones en el desarrollo psicomotor en 8%, malformaciones en los genitales en el 8% y malformaciones anorrectales en un 8%, siendo el de menor presentación alteraciones en las extremidades con alteraciones en los ortejos en un 1%.

La alteración hematológica más frecuente al diagnóstico fue la trombocitopenia en un 46%, y en menor porcentaje trombocitopenia con anemia, pancitopenia o neutropenia. Solamente 2 pacientes no presentaron alteraciones hematológicas.

Conclusión: Los datos reportados por este estudio concuerdan en lo reportado con la literatura mundial, con diferencia en el porcentaje de presentación de cada alteración. Todo aquel servidor de la salud del paciente pediátrico debe tener en cuenta esta patología, que es de baja incidencia, ya que al realizar un diagnóstico temprano se podrá ofrecer un tratamiento oportuno y así mejorar la calidad de vida del paciente. Es importante estudiar a los hermanos del paciente, para descartar anemia de Fanconi.

INTRODUCCION

Marco Teórico

La anemia de Fanconi (AF) pertenece a un grupo de síndromes de falla medular hereditaria, la cual se define como una disminución en la producción de uno o más productos hematopoyéticos. Dichos síndromes pueden ser transmitidos como un desorden mendeliano, determinado primariamente por una mutación genética con patrón de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva, o ligada al cromosoma X. Alternativamente, alguno o todos los síndromes pueden ser desordenes multifactoriales causados por interacción de múltiples genes y múltiples determinantes exógenos y/o ambientales(1,3).

En 1927, Fanconi, describió a 3 hermanos quienes tenían pancitopenia, así como alteraciones físicas, llamándola anemia perniciosiforme, por ser anemia macrocítica. Posteriormente Naegeli, en 1931, sugirió denominar Anemia de Fanconi a aquellos pacientes con anemia aplásica familiar y anormalidades congénitas(2).

La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad autosómica recesiva con una frecuencia de presentación de 1 en 26,000 en individuos blancos a 1/476,000 en población negra(14). Las características fenotípicas de la AF son diversas, ocurre en todas las razas y grupos étnicos. Al momento del diagnóstico el paciente puede presentar:

- anomalías típicas físicas pero hematológicamente normal
- físicamente normal pero con alteraciones hematológicas
- anomalías físicas y hematológicas

Philip F. Giampietro *et al.* analizando los datos de 370 pacientes con AF enrolados en el registro internacional de Anemia de Fanconi (International Fanconi Anemia Registry IFAR), reportaron que el 39% de los pacientes tenían alteraciones hematológicas y malformaciones congénitas al momento del diagnóstico, mientras el 24% de los pacientes con AF fueron referidos con malformaciones asociadas con AF pero hematológicamente normales (4).

Aproximadamente el 75% de los pacientes tienen entre 3 y 14 años de edad al momento del diagnóstico con una edad promedio de 8 años para hombres y 9 años para mujeres(1).

Biología molecular y etiología

Actualmente se conocen 8 tipos de AF y por lo tanto 8 genes afectados (tipo A,B,C,D,E,F,G,H) basándose en hibridación experimental. De éstos 8 genes, solo se han clonado tres tipos (A,C,G) (3). La AF tipo A se presenta aproximadamente en el 65% de los casos analizados, donde el gene identificado es el 16q24.3 (5). En la AF tipo C el gen se localiza en el cromosoma 9q22.3 y aunque la AF tipo D no se ha clonado, el mapeo genético lo localiza en el cromosoma 3p22-26. En el estudio realizado por María del Carmen Esmer *et al.*, de sus pacientes estudiados, el grupo de complementación A fue el más frecuente seguido del grupo de complementación C (14). Todas las proteínas producidas por los genes de la AF están relacionadas con el control y participación en el proceso bioquímico y fisiológico implicado en el fenotipo del Fanconi, como el desarrollo esquelético, la formación de células sanguíneas y el mantenimiento de la integridad genómica. A nivel experimental con ratones, cuando se inactiva el gen de la AF tipo C, el genotipo nulicigoto no expresa el desarrollo de anormalidades o defectos hematológicos por cierto tiempo, pero aunque el animal nulicigoto no presenta defectos hematológicos significativos, las células hematológicas progenitoras tienen una sensibilidad marcada al

interferón gama, que es una citocina implicada en la disminución de crecimiento y en la apoptosis. Alfred P. Gillio ha realizado estudios sobre la mutación que presenta el gen AF tipo C y sus consecuencias fenotípicas y complicaciones (6), en donde se observa que dependiendo de la mutación que se presente en las células de Fanconi, producen mayores malformaciones congénitas y un desarrollo de alteración hematológica mas temprana con un consiguiente peor pronóstico; además de que también el tipo de mutación en AF tipo C, produce una variabilidad en la incidencia de leucemia entre 19 y 37%; además de su presentación mas temprana comparándose con otras mutaciones en la AF tipo C.

Con relación a la patogénesis de la AF, hay dos teorías: una relacionada con la deficiencia en la reparación del DNA, y la otra, en la incapacidad de las células de Fanconi para remover radicales de oxígeno libres que dañan las células. A pesar de estudios extensivos, ninguna teoría ha sido aprobada.(7).

La mejor evidencia que soporta la teoría de los defectos en la reparación del DNA, proviene de experimentos en los cuales la frecuencia de mutaciones inducidas por medicamentos como el 8-methoxipsoraleno, más rayos ultravioleta sobre la hipoxantina fosforibosil tranferasa y sobre el *loci* de la ATP asa, es menor en células normales que en células de Fanconi (8).

Para reconciliar la evidencia de defectos del metabolismo del oxígeno con el involucro de la reparación del DNA en la patología de la AF, una hipótesis refiere que en la AF se producen proteínas relacionadas con la reparación del DNA y que son particularmente sensibles al daño oxidativo(1).

La disfunción de la médula ósea en la AF es evidente por la concentración de progenitores hematopoyéticos en la médula ósea y células sanguíneas periféricas, en donde se observa una disminución importante de unidades formadoras de colonias eritroide y de unidades formadoras de colonias granulocito-macrófago previo a la aparición de la anemia aplásica. Debido a que todas las líneas hematopoyéticas están afectadas, el defecto básico parece involucrar a las células pluripotenciales(1).

Características clínicas.

La presencia de una o más características congénitas físicas además de una falla medular hace un diagnóstico tentativo de anemia de Fanconi. La mayoría de los casos reportados en la literatura se describen de forma similar a la presentada en el caso original descrito por Fanconi (pancitopenia, hiperpigmentación, malformación ósea, talla baja, alteraciones urogenitales y antecedentes familiares)(9). La característica más común son las anomalías de la piel con zonas de hiperpigmentación, sobre todo en el tronco, cuello y las áreas intertriginosas siendo más evidentes conforme va creciendo el paciente. Las manchas café con leche son comunes, siendo solitarias o combinadas con zonas de hiperpigmentación; en ocasiones puede haber vitiligo o hipopigmentación. La mayoría de los pacientes tienen talla baja. Malformación de las extremidades son frecuentes, especialmente las hipoplasias, miembros supernumerarios, pulgares ausentes, rudimentarios, cortos o bífidos, trifalángicos, rigidez o hipertextensibilidad del pulgar, clinodactilias, hipoplasia tenar, seis dedos, ausencia del primer metacarpiano, dedos largos o cortos.

La ausencia del radio está asociado a la ausencia o hipoplasia del pulgar. Menos frecuente son las anomalías de los pies, incluyendo sindactilia, ortejos cortos o supernumerarios, pie plano, luxación congénita de la cadera y anomalías de las piernas.

En los hombres se pueden encontrar gónadas y genitales externos anormales, incluyendo micropene, testículos no descendidos, ausentes o atróficos, azoospermia, hipospadias, fimosis y alteraciones uretrales.

Las mujeres ocasionalmente presentan malformación o atresia de la vagina, útero y ovarios. Entre las alteraciones esqueléticas puede haber: microcefalia, hidrocefalia, micrognatia, cara de pájaro, cabeza aplanada, frente amplia, escafocefalia, atresia de coanas, cuello corto, espina bífida (torácica, cervical o lumbar), escoliosis, alteración en la parrilla costal, Síndrome de Klippel-Feil(1,2).

Dentro de las alteraciones oculares se mencionan: ojos pequeños, estrabismo, epicanto, hipertelorismo, ptosis, cataratas, astigmatismo, ceguera, epífora, proptosis, iris pequeño. Se puede presentar sordera (usualmente conductiva) alteración en la forma, atresia, displasia, implantación baja, tamaño alterado(1,2).

A nivel gastrointestinal: paladar arqueado, atresia de esófago, duodeno o yeyuno, ano imperforado, fistula traqueoesofágica, divertículo de Meckel, hernia umbilical, hipoplasia de úvula, conductos biliares anormales, megacolon, diastasis de abdomen, sx. Budd-Chiari. De las alteraciones cardiopulmonares se mencionan, la persistencia del conducto arterioso, defectos septales, estenosis arterial pulmonar, estenosis aórtica, coartación de aorta, ausencia de lóbulos pulmonares, malformaciones vasculares, ateromas aórticos, tetralogía de Fallot, pseudotrunko, hipoplasia de aorta, alteración en drenaje venoso pulmonar, cardiomiopatías(2)

Para documentar anomalías renales como son los riñones ectópicos, riñón en herradura así como duplicación, hipoplasia o ausencia de órganos urológicos, se requiere de estudios de extensión, como son el ultrasonido abdominal y la urografía excretora(2).

Dentro de las alteraciones neurológicas de los pacientes con AF podemos tener: un desarrollo psicomotor retrasado, hiperreflexia, parálisis facial, alteración vascular de SNC, y retraso mental en un 10%(2).

Philip F. Giampietro *et al.*(4) realizaron un estudio en donde su objetivo fue remarcar la variabilidad fenotípica entre pacientes con AF; dividiendo a los pacientes en dos grupos: Grupo 1 con malformaciones congénitas y alteraciones hematológicas al momento del diagnóstico y el grupo 2 solamente tenían malformaciones congénitas al momento del diagnóstico de AF. Observaron que en el grupo 1 la edad promedio al momento del diagnóstico fue mas tardío que en el grupo 2. Se observó que en el grupo 2 había mas alteraciones morfológicas de tejido óseo, gastrointestinal, alteración en el crecimiento y a nivel de SNC (la hidrocefalia fue la alteración mas común a nivel de SNC) a diferencia del grupo 1. En los pacientes del grupo 2, la hiperpigmentación de la piel y la pérdida del agudeza auditiva fueron más frecuentes en pacientes del grupo 1, concluyendo que la AF presenta una gran variabilidad fenotípica y que en la mayoría de los pacientes con AF con malformaciones congénitas no son diagnosticados hasta que las anormalidades hematológicas se presentan.

En el siguiente cuadro se muestra la frecuencia de las anomalías físicas encontradas en un estudio realizado en 19 pacientes por Young y Alter (10).

Características físicas.

Anomalia-----	Frecuencia aproximada (%)
Alteración en la pigmentación de la piel.....	65
Talla baja.....	60
Anormalidades de pulgar, mano, radio, ulna.....	50
Alteraciones genitales y gonadales.....	40

Otras alteraciones óseas.....	30
Anomalías de ojo.....	25
Malformación renal.....	25
Anormalidades de oído y sordera.....	10
Anormalidades de cadera, pierna y pie.....	10
Alteraciones gastrointestinales y cardiopulmonares.....	10

Auerbach *et al* (11) desarrollaron un sistema de puntaje para la probabilidad de estar de manera mas acertada y exacta ante un caso de AF. Usando variables clínicas y de laboratorio, realizaron dicho estudio en pacientes en quienes se había confirmado AF por la prueba de ruptura cromosómica inducida por diepoxibutano (DEB), en la cual se daba un punto por cada variable que presentaba el paciente, en donde se refiere que al obtener un puntaje de 4+ o mas se puede tener hasta un 98% de probabilidad de cursar con una anemia de Fanconi. De las variables mas frecuentes con una prueba de ruptura cromosómica positiva fueron:

- 1- Retraso en el crecimiento
- 2- Alteración en la pigmentación de la piel
- 3- Alteración renal y urinaria
- 4- Alteración de pulgar y radio
- 5- Microoftalmia
- 6- Trastorno en el aprendizaje
- 7- Otras alteraciones esqueléticas
- 8- Trombocitopenia

María del Carmen Esmer Sánchez et al, en su estudio realizado con 26 pacientes con anemia de Fanconi, observaron que las manifestaciones clínicas mas frecuentes fueron las anormalidades de la talla, las dismorfias y la trombocitopenia, otros trastornos menos frecuentes fueron la microftalmia, alteración en el eje radial, malformaciones renales, retraso mental y escoliosis (14).

Una característica importante es la aparición gradual de la insuficiencia de la médula ósea con una disminución de uno o más líneas hematopoyéticas. La trombocitopenia usualmente se desarrolla inicialmente con una subsecuente aparición de granulocitopenia y posteriormente anemia. La aplasia severa eventualmente se desarrolla en la mayoría de los casos pero la expresión de la pancitopenia es variable y puede ocurrir en meses o años. El desarrollo de la anemia aplásica puede acelerarse por la presencia de infecciones frecuentes o uso de drogas como el cloranfenicol. Los eritrocitos son macrocíticos y con un volumen celular >100. En la etapa temprana de la enfermedad, la médula ósea muestra hiperplasia eritroide, en ocasiones con diseritropoyesis y células megaloblásticas; mientras progresa la enfermedad la médula se vuelve hipocelular y grasosa, en ocasiones con espacios vacíos (1).

Estudios de ruptura cromosómica

Un dato característico que se encuentra en las células de Fanconi es la fragilidad cromosómica anormal, esto puede ser observado en las preparaciones en metafase de cultivos de linfocitos periféricos sanguíneos con phitohemaglutinina. Mediante el cariotipo se puede observar, rupturas espontáneas, rearrreglos, brechas, endoreduplicación y cambios de la cromátide de las células. El patrón cromosómico anormal de los linfocitos, número de rupturas por célula y la variación en la proporción de células anormales, no tienen relación directa con el curso hematológico o clínico de los pacientes(1).

La ruptura espontánea cromosómica es ocasionalmente ausente en casos homocigotos.

El análisis de la ruptura cromosómica inducida mediante la administración de diepoxibutano (DEB) se introdujo para un diagnóstico mas certero de una anemia de Fanconi. El registro internacional de anemia de Fanconi (International Fanconi Anemia Registry IFAR)(12) ha definido la Anemia de Fanconi como un incremento de rupturas cromosómicas por célula después de la exposición a DEB con un promedio de 8.96 (1.3-23.9) comparado con los controles de 0.06 (0-0.36). Dicho estudio se puede realizar para un diagnóstico prenatal, en células fetales de líquido amniótico obtenidas a las 16 semanas de gestación, o de biopsia de las vellosidades coriónicas de las 9-12 semanas de gestación (12).

Complicaciones

Los defectos en la reparación del DNA y el daño celular que ocurre en los pacientes con Fanconi, confieren una enorme predisposición al desarrollo de alteraciones en más del 20% de los pacientes, como los síndromes mielodisplásicos, leucemia o tumores hepáticos, ya sea malignos ó benignos, como la peliosis hepatis, la cual consiste en espacios vacíos de flujo sanguíneo. El tumor mas común reportado es el carcinoma hepatocelular seguido de los hepatomas y adenomas.

Para determinar el riesgo de viraje hematológico en pacientes con AF, Butturini *et al.*(13) usaron como fuente de datos pacientes registrados en el IFAR, con el objetivo de determinar el riesgo a desarrollar Síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloblástica aguda (LMA), definiendo como SMD con presencia de 5-30% de mieloblastos en médula ósea (MO) ó 5-20% de mieloblastos en sangre y LMA como >30% de blastos en MO y >20% en sangre periférica.

En 328 sujetos se realizó el estudio observacional, en donde se demostró inicialmente anemia de Fanconi por medio de ruptura cromosómica con DEB (diepoxibutano), refiriendo un riesgo de desarrollo de anormalidades hematológicas a los 40 años de edad en un 98%. Las alteraciones hematológicas iniciales encontradas fueron diversas; 128 personas (38%) presentaron trombocitopenia, 176 (53%) con pancitopenia, 13 con SMD, 7 con LMA, 6 con anemia, 1 con Leucemia linfocítica aguda y 1 con neutropenia. De las 128 personas que presentaron trombocitopenia, 62 progresaron a pancitopenia después de 3 años promedio, con un riesgo de 84%, veinte años después de haberse detectado la trombocitopenia.

De las 311 personas con falla de MO 39 desarrollaron SMD o LMA después de 9 años promedio con un riesgo actual de desarrollar dichas patologías de un 48% con un riesgo de fallecer por causa hematológica de un 81%.

Diagnóstico diferencial

Se debe de realizar diagnóstico diferencial con anemia aplásica adquirida mediante pruebas de labilidad cromosómica y malformaciones constitucionales. Con el síndrome de Shwachman-Diamond; éste, se acompaña de desórdenes del páncreas exócrino y malabsorción intestinal, y cromosómicamente son resistentes a DEB. La diskaratosi congenita se diferencia de la AF, por la presencia de pigmentación reticulada telangectásica, anormalidades dentales, caída de cabello. La trombocitopenia amegacariocítica y el Síndrome de TAR se diagnostica en el periodo neonatal por la presencia de trombocitopenia, a diferencia de la anemia de Fanconi en que el diagnóstico es poco frecuente en el primer año de vida (menos del 5% de los casos).

Tratamiento y pronóstico

Es importante enfatizar que el pronóstico de la AF está mejorando. El diagnóstico puede realizarse actualmente previo al nacimiento y a la aparición de alteraciones de médula ósea severas.

El tratamiento de elección y curativo es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Si el paciente está estable, y tiene mínimas alteraciones hematológicas y no requiere transfusión de componentes sanguíneos, se puede mantener en observación, con un control de cuenta hemática cada 1-3 meses y aspirado de médula ósea y biopsia de hueso anual para observar la morfología e identificar alguna emergencia hematológica.

Los andrógenos se han usado en el tratamiento de AF por casi 4 décadas con una respuesta de aproximadamente 50%, con incremento en un inicio de la serie roja, posteriormente de la serie blanca y finalmente las plaquetas. También se ha visto pacientes con tratamiento largo con andrógenos en los cuales eventualmente se vuelven refractarios. Se han utilizado los factores de crecimiento hematopoyéticos sin tener a la fecha actual su papel exacto en esta patología. El futuro terapéutico es la terapia génica con rearreglo del defecto de las células de Fanconi.

JUSTIFICACION

La anemia de Fanconi es una patología muy heterogénea en su presentación, tanto clínica como hematológica; en algunos casos se diagnostica hasta que el paciente presenta alteraciones hematológicas. Hay reportes de estudios del patrón clínico y hematológico de la anemia de Fanconi, la mayoría y más importantes, producto de un registro Internacional llamado "International Fanconi Anemia Registry (IFAR) (registro internacional de anemia de Fanconi) con una población de aproximadamente 400 pacientes.

En México solo existen dos reportes de pacientes con esta patología, uno de un caso y el otro estudio es una de serie de casos en la cual se estudian doce familias mexicanas con anemia de Fanconi con un total de 25 casos, de los que reportan sus características clínicas y hematológicas, la concordancia entre el fenotipo y el estudio citogenético, además del grupo de complementación predominante en dichos pacientes(14). La anemia de Fanconi es una patología de baja incidencia, por lo que consideramos relevante dar a conocer las características de presentación clínicas y hematológicas de niños con anemia de Fanconi de una sola institución, en un hospital de concentración (Unidad Médica de alta especialidad "Dr Gaudencio González Garza" CMN la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social). Por lo que nos preguntamos:

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas y hematológicas de niños con anemia de Fanconi diagnosticados en Hematología Pediátrica del Hospital Dr. Gaudencio González Garza?

OBJETIVO

Conocer las características clínicas y hematológicas de niños con anemia de Fanconi diagnosticados en Hematología pediátrica del Hospital “Dr. Gaudencio González Garza”

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrolectivo en el servicio de Hematología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional “la Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social en pacientes portadores de anemia de Fanconi de 16 años de edad y menores, a partir de 1975 hasta diciembre del 2003. Se cotejaron la lista de pacientes llevada en forma prospectiva con las libretas de médula ósea y base de datos existente en el servicio, y se verificó en el expediente clínico la información que apoyara el diagnóstico de la enfermedad, como es la presencia de malformaciones, alteraciones hematológicas, cariotipo con inducción de rupturas cromosómicas, antecedentes heredofamiliares y personales de importancia para su padecimiento, así como datos demográficos.

Análisis estadístico: Las variables cualitativas se resumieron mediante porcentajes, las cuantitativas con mediana.

RESULTADOS

Se incluyeron 26 pacientes con el diagnóstico de anemia de Fanconi. Tomando en cuenta la zonificación establecida por parte del IMSS, la mayoría de los pacientes fueron residentes del Estado de México, Hidalgo y Distrito Federal; de cada uno de los estados de Puebla, Veracruz, Sinaloa y Yucatán se recibió un paciente. (Figura No. 1).

No se observó predominio de género, ya que la mitad de los pacientes corresponde al masculino. La edad del paciente mas joven diagnosticado fue a los 5 meses de edad, con Síndrome de Noonan, además de características clínicas y hematológicas correspondientes a la anemia de Fanconi. Dos pacientes fueron diagnosticados al ser estudiados como candidatos a donadores de trasplante de células progenitoras, ambos sin alteraciones hematológicas ni clínicas, pero con una fragilidad cromosómica anormal a la exposición con Mitomicina C; uno de ellos, de 16 años, fue el paciente de mayor edad al diagnóstico en nuestro estudio.

La edad de inicio del padecimiento fue entre los 4 a 6 años predominantemente (figura No. 2). La mediana de la edad de inicio de las manifestaciones clínicas del padecimiento fue de 5 años, muy similar a la de diagnóstico con una mediana de 6 años (figura No. 3).

En algunos casos, cuando se retrasó el diagnóstico de Anemia de Fanconi, fue debido a que se catalogaron en un inicio como pacientes con anemia aplásica en estudio o bien no presentaron malformaciones.

En un paciente del sexo masculino, la sospecha clínica de anemia de Fanconi se presenta al observar estudios preoperatorios con neutropenia, además de malformaciones a nivel intestinal (Malformación anorrectal), y urológico (litiasis vesical, reflujo vesicoureteral), entre otras malformaciones (hipoplasia tenar, pulgar filiforme, talla baja)

En dos pacientes, que corresponde al 7.6%, se encontró como antecedente de importancia padres con consanguinidad. Hubo 6 familias afectadas, es decir, que el o los hermanos del paciente con anemia de Fanconi también cursaban con la misma enfermedad. Teniendo en cuenta que los hermanos tienen el mismo antecedente de gestas, paras, abortos, óbitos y hermanos finados, en el 20% de las familias hay antecedente de neonatos finados por infección (neumonía) y prematuridad y un caso de embarazo molar.

Con relación al peso al nacimiento, sólo se pudo obtener la información en 13 de 26 pacientes: el 46% tiene peso bajo al nacimiento (<2500), mientras que el resto se coloca en la percentila 10-25, ninguno de ellos llega a los 3000gr.

Estudiando los datos desahogados por los expedientes de los 26 pacientes, en 13 se documenta talla al momento del diagnóstico, y se observó que 10 de los pacientes tienen una talla baja de acuerdo a edad (77%).

Las alteraciones clínicas que se encontraron en los 26 pacientes de éste estudio fueron a nivel de diversos órganos y sistemas como se explica en los cuadros No. 1 y 2, obviamente un paciente podía tener varias alteraciones.

El 92% de los pacientes con anemia de Fanconi estudiados presentaron alteraciones clínicas y hematológicas. No hubo pacientes con alteraciones hematológicas como única

manifestación. Dos casos (8%) se diagnosticaron sin alteraciones hematológicas ni clínicas pero si con inestabilidad cromosómica.

Con relación a las alteraciones hematológicas presentadas por los pacientes, se analizaron las biometrías hemáticas del inicio de su estudio; se encontró que el 46% de los pacientes solamente presentaba trombocitopenia al inicio de la enfermedad (Figura No. 4). En 5 de 6 biometrías con la información del volumen corpuscular medio de eritrocitos, se observó macrocitosis (83%).

De los 26 pacientes, se conoce la evolución hasta la fecha actual de 17 pacientes, de los cuales, 10 (59%) se encuentran vivos y 7 muertos (41%). De 9 pacientes se desconoce su estado actual debido a que fueron canalizados a continuar su atención en el Servicio de Hematología de adultos, dejaron de ser derechohabientes o no acudieron a su seguimiento.

DISTRIBUCION DE PACIENTES POR ENTIDAD

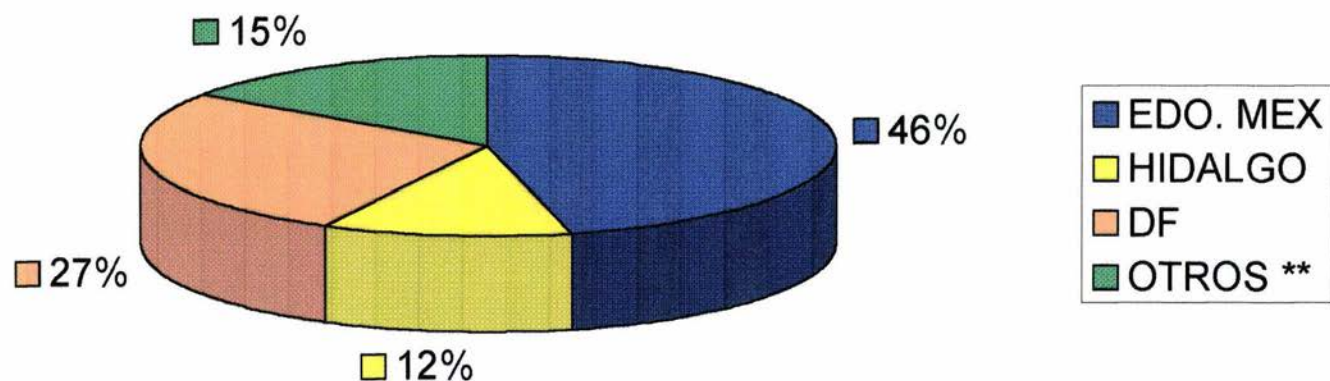


Figura No.1

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES DE ACUERDO A EDAD DE INICIO DE ENFERMEDAD

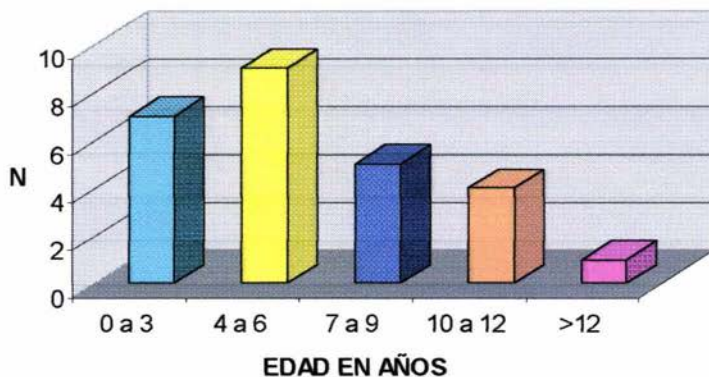


Figura No. 2

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES DE ACUERDO A EDAD DE DIAGNOSTICO

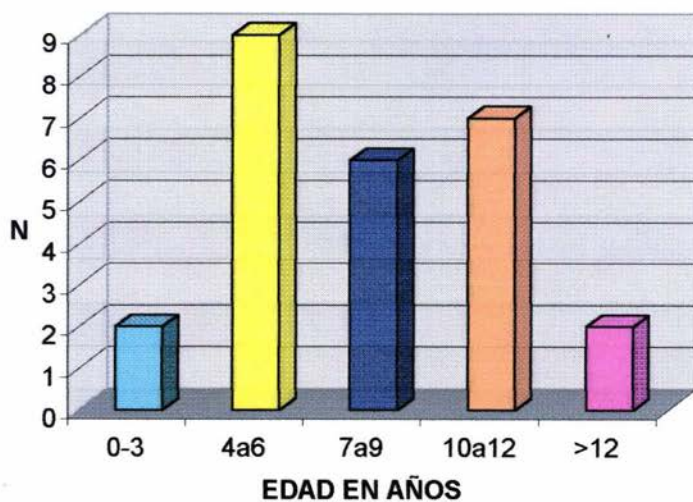


Figura No. 3

<i>Alteraciones</i>	<i>no. Pacientes</i>	<i>Porcentaje %</i>
Talla baja	10	77
Facies	9	34
Eminencia tenar	6	24
Dedos	15	57
Ortejo	1	4
Piel	8	30
Cardiológica	4	15
Nefrológicas	5	19
Urológicas	1	4
Desarrollo psicomotor	2	8
Genitales	2	8
Malformación anorrectal	2	8

Cuadro 1: Alteraciones clínicas en los 26 pacientes con Anemia de Fanconi.

Alteraciones	Tipo	N	%
Talla	Baja	10	77
Faciales	Afilada	3	11
	Epicanto	6	26
	Micrognatia	3	11
	Microcefalia	3	11
	Microftalmia	3	11
Eminencia tenar	hipoplasia tenar	5	19
	Pliegue simiano	1	4
Dedos	Malformacion Pulgares	9	34
	hipoplasia dedos	4	15
	Sindactilia	1	4
	clinodactilia del 5o dedo	3	11
Ortejos	Sobrelapamiento	1	4
Piel	mancha café con leche	3	11
	mancha hipocrómica	3	11
	mancha hiperpigmentada	1	4
	Implantación baja de cabello	1	4
Cardiológicas	persistencia conducto arterioso	4	15
Nefrológicas	Ectopia renal	4	15
	Nefromegalia	1	4
Urológicas	reflujo vesicoureteral	1	4
	Litiasis vesical	1	4
Desarrollo psicomotor	Retraso psicomotor	2	8
Genitales	testículos retráctiles	1	4
	quiste de ovario	1	4
Malformación anorectal	ano imperforado	2	8

Cuadro No. 2: Malformaciones en los pacientes con Anemia de Fanconi.

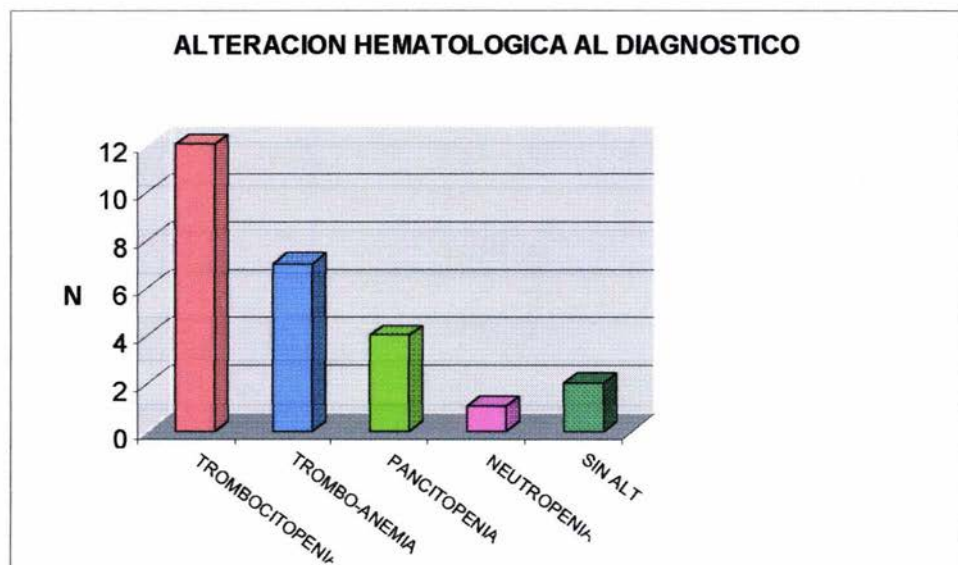


Figura No. 4

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION

La anemia de Fanconi es un síndrome de falla medular hereditaria, caracterizado por alteraciones fenotípicas, hematológicas o ambas, es decir, se puede presentar con alteraciones físicas pero sin alteraciones hematológicas, con alteraciones hematológicas pero sin alteraciones físicas o con alteraciones tanto hematológicas como físicas. Es un padecimiento con una baja incidencia a nivel mundial, predominantemente en la raza blanca, con transmisión genética.

A nivel mundial hay varios estudios acerca de la presentación tanto clínica como hematológica de los pacientes con anemia de Fanconi, la mayoría de estos estudios son realizados en pacientes registrados en el IFAR (*International Fanconi anemia registry*). En nuestro estudio, se da a conocer las características tanto clínicas como hematológicas de pacientes con anemia de Fanconi en una sola institución (Unidad médica de alta especialidad “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional “la Raza”)

Con relación a lo reportado a nivel internacional, hay cierta concordancia en muchos aspectos. La edad de inicio de padecimiento en los pacientes estudiados fue predominantemente en el periodo de los 0 a los 6 años de edad, mientras que la edad más frecuente de diagnóstico como anemia de Fanconi fue de los 4 a los 12 años.

Las características clínicas que encontramos en esta casuística, son representativas de las encontradas en pacientes con anemia de Fanconi a nivel mundial, si bien el porcentaje de cada alteración es diferente con respecto a la literatura internacional.

Las alteraciones más frecuentes en nuestro estudio se localizaron a nivel de la piel, dedos y talla baja. Las alteraciones a nivel genito-gonadal solo estuvieron presentes en un

8% de los pacientes, mientras que en la literatura mundial las alteraciones genitales se reportan con mayor frecuencia.

En lo encontramos mayor concordancia es respecto a las alteraciones hematológicas iniciales, reportándose la trombocitopenia como la alteración hematológica inicial más frecuente similar a nuestro presente en el 46 % de los pacientes.

El 92% de los pacientes diagnosticados como anemia de Fanconi presentaron alteraciones tanto hematológicas como clínicas, sin embargo en este estudio reportamos dos casos, los cuales sin tener alteraciones hematológicas ni físicas, son portadores de anemia de Fanconi, debido a que se les realizó estudio de fragilidad cromosómica con resultado positivo como parte del estudio para donadores de trasplante de células progenitoras.

La difusión de los resultados de este estudio a nivel pediátrico será de utilidad para sensibilizar a este grupo médico para pensar con mayor frecuencia en anemia de Fanconi como diagnóstico probable, y de esta forma canalizar al paciente para que se realice el diagnóstico precoz y se inicie un tratamiento más oportuno.

CONCLUSIONES

1. Aunque es una patología de muy baja frecuencia, cualquier servidor de la atención médica del niño debe tomar en cuenta esta enfermedad, sobre todo en aquellos que nacen con malformaciones constitucionales.
2. La frecuencia de la anemia de Fanconi en nuestro estudio fue baja, aproximadamente de 1 paciente por año
3. Las alteraciones clínicas reportadas en este estudio son similares a las reportadas en la literatura mundial, aunque con frecuencia diferente. La alteración en los dedos fue la malformación mas frecuente correspondiendo al 57% de los pacientes estudiados, seguido de la talla baja. Por otro lado, la presencia de alteraciones a nivel de los genitales fue de un porcentaje bajo (8%).
4. La trombocitopenia presente en el 46% de los pacientes, fue la alteración hematológica mas frecuente.
5. El 92% de los pacientes con anemia de Fanconi estudiados presentaron alteraciones clínicas y hematológicas. No hubo pacientes con alteraciones hematológicas como única manifestación. Dos casos se diagnosticaron sin alteraciones hematológicas ni clínicas pero si con inestabilidad cromosómica.
6. este padecimiento en ocasiones se presenta con características clínicas y hematológicas muy sutiles como epicanto, micrognatia, o dedos filiformes y/o trombocitopenia.

BIBLIOGRAFIA

1. John Lilleyman; *Pediatric Hematology*; 2a ed.; 2000; Editorial Harcourt; Inglaterra; pág: 23-28.
2. Nathan and Oski; *Hematology of infancy and Childhood*; 4a ed., 1993, vol1; Philadelphia,EUA. Pág: 237-248.
3. Colin A.; *Congenital bone marrow failure syndromes*; British Journal of Haematology, 2000, 111, 30-42.
4. Philip F. Giampietro, MD, Barbara Adler-Brecher, Peter C. Verlander, *et.al*; *The Need for More Accurate and Timely Diagnosis in Fanconi Anemia: A Report From the International Fanconi Anemia Registry*; Pediatrics, Vol 91. No 6, junio 1993, pg 1116-1120.
5. Levrán O. Fann, Erlich T. Ott, Auerbach AD; *Linkage analysis of Fanconi anemia: Refinement of the FAA locus at 16q24.3*; Am J Hum Genet 59; A225; 1996.
6. Alfred P. Gilio, Peter C. Verlander, S.D. Batish, *et.al*; *Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi anemia FAC gene: an international Fanconi Anemia Registry Study*; Blood, vol 90 No 1; pg 105-110.
7. Dutrillaux B., Dutrillaux AM, Buriot D. *et.al*; *The cell cycle in Fanconi Anemia*; Hum Genet 1982; 62; 327-332.
8. Moustacchi E, Diatloff-Zito C.; *DNA semi-conservative synthesis is normal in Fanconi's anemia fibroblasts following treatment with 8-methoxypsoraleno and ultraviolet light or with X-rays.*; Hum Genet 1985; pg 236-242.

9. Fanconi G. Familial constitutional panmyelocytopenia, Fanconi's anemia: I clinical aspects. *Semin Hematol*: 1967; 4; pg 233-240.
10. Young NS, Alter BP.; *Clinical features of Fanconi's anemia acquired and inherited*; Philadelphia, PA, WB Saunders, 1994, pp 275-309.
11. Arleen D. Auerbach, André Rogatko, Traute M. Schroeder-Kurth; *International Fanconi Anemia Registry: Relation of clinical symptoms to Diepoxybutane sensitivity*; *Blood*, vol 73, No 2 (feb), 1989, pg 391-396.
12. Auerbach AD, Ghosh R, Pollio PC, Zhang M; *Diepoxybutane test for prenatal and postnatal diagnosis of Fanconi anemia*; *Fanconi anemia: clinical, cytogenetic and experimental aspects*. Berlin: Springer-Verlag, 1989, pg 71
13. Ana Butturini, Robert Peter Gale, Peter C. Verlander, *et.al*; *Hematologic Abnormalities in Fanconi Anemia: An International Fanconi Anemia Registry Study*; *Blood*, vol84, no 5 (sep 1) 1994; pg 1650-1655.
14. María del Carmen Esmer Sánchez, Alessandra Carnevale Cantoni, Bertha Molina Alvarez, Roberto Cruz Alcívar, et al.; Variabilidad clínica y citogenética en doce familias mexicanas con anemia de Fanconi y su relación con el grupo de complementación al que pertenece; *Rev Invest Clín*; 1999; 51; 273-283.