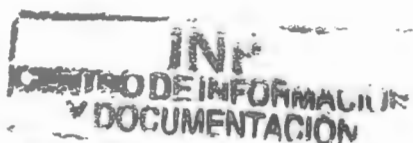




# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



DESCRIPCION DE CARACTERISTICAS CLINICAS Y FENOTIPICAS EN  
PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI. REVISION DE 25 AÑOS EN  
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

## TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA:

DR. GERARDO CASTELLANOS MAGDALENO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DEL

CURSO AVANZADO EN HEMATOLOGIA PEDIATRICA



MEXICO, D. F.

2005

**DESCRIPCION DE CARACTERISTICAS CLINICAS Y FENOTIPICAS EN  
PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI. REVISION DE 25 AÑOS EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**


DR PEDRO SANCHEZ MARQUEZ



---

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI



---

JEFE DEL DEPARTAMENTO  
DE PRE Y POSGRADO

DR. ROGELIO PAREDES AGULERA



---

PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
AVANZADO EN HEMATOLOGIA  
PEDIATRICA Y TUTOR DE TESIS

DRA NORMA LOPEZ SANTIAGO



---

COTUTORA DE TESIS

## RESUMEN

Se estudiaron a 15 pacientes con diagnóstico de Anemia de Fanconi en un periodo de 25 años, de 1973 a 1998, con el fin de estudiar sus características clínicas y/o fenotípicas al momento del diagnóstico, con la finalidad de ver la frecuencia de presentación de estas alteraciones y si se detectaba alguna no descrita en la literatura.

La edad media global de presentación en los pacientes fue de 7.8 años, resultando la edad media para femeninos de 8.9 y para masculinos de 6.5. La relación masculino – femenino fue de 1:2, siendo inverso a lo reportado por la literatura.

Las alteraciones físicas o fenotípicas más frecuentes encontradas en los pacientes de este estudio fueron; talla baja, microcefalia, estrabismo convergente, micropene, criptorquidia y malposición dental (mala oclusión dental).

Las alteraciones orgánicas más frecuentes son las renales seguidas de las cardíacas. La consanguinidad fue del 26.6% y la sobrevida en nuestros pacientes también fue del 26.6%, con una sobrevida promedio en años de 5.6 y una muerte promedio de 4 años, esto al término del estudio.

La descripción de las alteraciones físicas y/o fenotípicas en los pacientes con anemia de Fanconi requiere seguir siendo descrita en cada uno de ellos y con apoyo de genetistas para tener una mayor y mejor descripción de dichas alteraciones.

## ANTECEDENTES

La Anemia de Fanconi (AF), también llamada anemia aplásica constitucional, es una enfermedad hereditaria que exhibe tendencia a la fractura cromosómica en los cultivos y quizás compromiso de la reparación de las ligaduras entre los helicoides de ADN. En 1927 Fanconi Fue el primero que describió a tres hermanos que tenían pancitopenia, medula hipocecular y varias anomalías congénitas no relacionadas, (1).

Los defectos congénitos son variables y los más comunes consisten en retardo del crecimiento con talla reducida, retraso mental y sexual, microcefalia, microftalmía, hipo e hiperpigmentación cutánea en parches (manchas café con leche), hipoplasia o ausencia del pulgar o del radio y aplasia renal unilateral o riñón en herradura y una característica facial que incluye base del puente nasal, pliegue epicanto y micrognatia; también se registran lesiones en otros órganos. El tipo y número de alteraciones fluctúa de un caso a otro y podría producirse cambios hematológicos aislados (Síndrome de Estren-Damesheck), (2).

Los pacientes son comúnmente definidos como Anemia de Fanconi si tienen característica ruptura cromosómica, seguida por estrés clastrogénico, anomalías físicas, anemia aplásica o ambas no son requeridas. La piel está comprometida mas frecuentemente, seguida por un pobre crecimiento, anomalías de brazo superior y anomalías renales, (4-6).

La relación masculino-femenino es de 1.3:1. La edad media del diagnóstico en masculinos es de 7.9 años y en femeninos de 8.8, con una media de 6.5 y 8 años respectivamente. El rango en masculinos fue desde recién nacido hasta 30 años y en femeninos hasta 48 años. La anemia de Fanconi no puede ser excluida del diagnóstico diferencial de anemia aplásica durante el primer año, (1,3,6).

Los cromosomas de Linfocitos o fibroblastos humanos cultivados muestran brechas, reorganizaciones, intercambios y endoduplicación. No se ha definido el elemento responsable de la inestabilidad cromosómica y el cuadro clínico. Las células de pacientes con anemia de Fanconi, son muy susceptibles al daño del ADN provocado por luz ultravioleta y algunos alquilantes. Como se advierten cuatro grupos de complementación genética, podrían producirse cuatro tipos de anomalías. Cualquiera sea el mecanismo, la menor capacidad de reparación del ADN a cargo de las células madres hematopoyéticas podría explicar la pancitopenia de instalación gradual, (9).

La transmisión podría ser autosómica recesiva. La incidencia sería de 1 en 360,000 recién nacidos vivos y la frecuencia de portadores es de 1 en 300. El fenotipo de los heterocigotas es normal. La pancitopenia surge entre los 5 y 10 años, pero puede comenzar antes o postergarse hasta la adolescencia o vida adulta. El 10 % de los pacientes tiene 16 años o más en el momento del diagnóstico. Primero se advierte trombocitopenia y luego granulocitopenia y por último anemia. La hipocelularidad medular es cada vez más acentuada.

Los pacientes con anemia de Fanconi pueden tener una evolución a leucemia no linfoblástica aguda (LANL) y esto es común, con un riesgo estimado de 1:12 antes de los 21 años. También puede agregarse un síndrome mielodisplásico (SMD), este podría persistir pocos meses y convertirse en leucemia o permanecer estable durante mucho tiempo. Otras neoplasias que pueden presentarse, sobre todo en edad adulta, son carcinoma de células escamosas de cabeza, cuello, esófago, vulva o ano.

El registro internacional de anemia de Fanconi utiliza un puntaje de análisis multivariable para identificar 8 variables que no discriminadas entre pacientes positivos a fragilidad cromosómica (anemia de Fanconi homocigota) y en quienes son negativos a fragilidad (no-anemia de Fanconi). Un punto fue dado para cada uno de; microftalmía, nevus (manchas café con leche), anomalías genitourinarias, retraso del crecimiento, ausencia del radio y/o pulgar y trombocitopenia; y un punto fue restado por dificultad para el aprendizaje y para otras anomalías esqueléticas. Un puntaje alto indica una probabilidad incrementada de tener anemia de Fanconi, (7-10).

Este sistema de puntaje no detecta un gran grupo de pacientes con anemia de Fanconi sin anomalías y esto provee solo una probabilidad de determinación para en quienes tienen tales hallazgos. La determinación o proporción de anemia de fanconi homocigota con apariencia normal es indeterminada por la literatura. La literatura reporta homocigotos identificados porque tienen hermanos afectados, esto indica que al menos un 25% no tienen anomalías, (11-13).

El objetivo de este estudio, es tratar de describir todas y cada una de las alteraciones físicas (fenotípicas), así como las orgánicas (internas) que tienen cada uno de estos pacientes, con el objeto de detectar alguna alteración no descrita en la literatura.

## **MATERIAL Y METODOS**

Es un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, donde se seleccionó el expediente de todos los pacientes con diagnóstico de anemia de fanconi que ingresaron al servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría, en un periodo de 25 años, comprendido de 1973 a 1998. Se revisó cada uno de los expedientes, evaluando los signos y síntomas, características clínicas y alteraciones físicas (fenotípicas) que presentaban a su ingreso, con el fin de buscar cada una de las alteraciones en cada uno de los pacientes y determinar cual o cuales fueron las mas frecuentes en este estudio. En todos los pacientes se tomó en cuenta los estudios de laboratorio y/o gabinete realizados en cada uno de los pacientes, así como de laboratorio, como son biometría hemática completa, aspirado de médula ósea y estudio citogenético, realización de fragilidad cromosómica y determinación con mitomicina C (MMC) y Diepoxibutano (DPB). Se buscó intencionadamente la descripción y tipo de alteraciones físicas (fenotípicas) así como alteraciones orgánicas internas que presentaban cada uno de los pacientes. Los resultados se presentan en porcentaje y frecuencias de los hallazgos de dichas alteraciones.



## RESULTADOS

Se detectaron a 15 pacientes con diagnóstico de anemia de fanconi en un periodo de 25 años, comprendido de 1973 a 1998 en el Instituto Nacional de Pediatría.

La edad global al diagnóstico de los pacientes con anemia de fanconi fue de 0.5 a 13 años, con una media de 7.8 años para ambos sexos. Predominando en el 73.3% (11/15) entre 5 a 9 años, (tabla 1).

El sexo de los pacientes mostró que el 66.7% (10/15) son femeninos y el 33.3% (5/15) masculinos, con una relación invertida femenino-masculino de 2:1, (tabla2).

La biometría hemática al diagnóstico también mostró variaciones, donde la hemoglobina se detectó de 3 a 10 gr%, con una media de 5.7 gr%; la cuenta de leucocitos totales fue de  $0.8 \times 10^9$  a  $7.0 \times 10^9$ , con una media de  $2.8 \times 10^9$ ; la cuenta de plaquetas fue de  $8.0 \times 10^{11}$  a  $60.0 \times 10^{11}$ , con una media de  $28.2 \times 10^{11}$ , (tabla 3).

El aspirado de médula ósea se realizó en todos los pacientes, reportándose con aplasia celular, ausencia de datos de neoplasia celular, compatible con diagnóstico de anemia aplásica. La biopsia de hueso solo se realizó en el 60% (9/15) de los pacientes, reportándose en todos estos con menos del 30% de celularidad y sin datos de fibrosis.

Los signos y síntomas al diagnóstico más frecuentes detectados en los pacientes fueron; palidez 100%, astenia-adinamia 100%, estatura corta 73.3% (11/15), equimosis y petequias 60% (9/15), hiperpigmentación cutánea 53.3% (8/15), peso bajo para la edad 46.6% (7/15) siendo esto por debajo del percentil 3; diarrea 26.6% (4/15); en un solo paciente se presentó con mucositis oral y otro con hipertrichosis 6.6% para ambos (1/15), (tabla 4).

Las alteraciones físicas o fenotípicas detectadas fueron muy variadas, presentándose de una hasta 8 alteraciones en un solo paciente, donde en el 46.6% (7/15) de los pacientes se presentaron alteraciones físicas o fenotípicas y las más frecuentes de estas fueron: Estatura corta, hipogonadismo, micropene, microcefalia, cara afilada, filtrum largo, fisura palpebral pequeña, malposición dental, tórax asimétrico, tórax en quilla, hiperlordosis lumbar, implantación alta de pulgar, escoliosis, escroto hipoplásico, criptorquidia, sindactilia, hipertrofia de eminencia hipotenar, ausencia de pliegues de flexión, (tabla 5 y 7).

En solo dos pacientes 13.3% no se logró detectar alteraciones físicas o fenotípicas, pero si orgánicas, en un solo paciente 6.6% no se detectó ninguna alteración ni física ni orgánica, el diagnóstico de este paciente se realizó como resultado de los estudios de escrutinio y al realizar la determinación con Mitomicina C y Diepoxibutano, esto fue ya que el paciente durante su evolución no tuvo una adecuada respuesta al tratamiento inicial y de mantenimiento. En 5 paciente, 33.3%, sólo se les detectó estatura corta y en cuatro de estos paciente además presentaban sólo hiperpigmentación y en solo uno también manchas café con leche características de este padecimiento.

Las alteraciones orgánicas encontradas en los pacientes, solo se detectaron en el 46.6% (7/15) predominando en estos pacientes las de tipo cardiaco en el 71.4% (5/7), donde destaca la persistencia del conducto arterioso (PCA) en el 43% (3/7) y solo en dos pacientes con una distinta alteración cardiaca cada uno de ellos, uno con hipertrofia ventricular derecha (HVD) y el otro solo se encontró con la descripción de soplo en maquinaria, posiblemente con una tetralogía de Fallot. Las alteraciones renales se presentaron en el 26.6% (4/15) de todos los pacientes, además en dos de los cuales se acompañaban de anomalías cardíacas (PCA) y dos solo con alteración renal, (tabla 6 y 8).

A todos los pacientes (100%), se les realizó determinación genética con mitomicina C (MMC), resultando positivo y solo al 66.6% (10/15) se confirmó con diepoxibutano (DPB), también con resultado compatible con anemia de Fanconi, (tabla 10).

De los 15 pacientes detectados se comprobó consanguinidad en 2 de ellos (paciente 7 y 8), de los cuales el paciente 7 tenía 2 hermanos afectados (pacientes 9 y 11) y solo uno el paciente 8 (paciente 13). El diagnóstico de estos pacientes se hizo por la sospecha al obtener datos dentro del interrogatorio, y sobre todo al citarse a estos familiares de los pacientes a realizarse los estudios pertinentes, llegando a corroborarse el diagnóstico de Anemia de Fanconi, razón por la que los niveles de hemoglobina no sean tan bajos al momento del diagnóstico. No se pudo comprobar consanguinidad en el paciente 12, ya que solo se menciona en sus antecedentes la muerte de 2 hermanos a edades muy tempranas, el primer hermano de este caso murió a los 15 días de vida por hemorragias severas.

El diagnóstico de anemia de Fanconi en los pacientes menores de 5 años (caos 2 y 7) se realizó por la sospecha de afectación a hermanos y al realizar los estudios pertinentes se corroboró dicho diagnóstico.

Al termino de este estudio se corroboró la sobrevida de 4 pacientes (26.6%), de los cuales fueron tratados con anabólicos y esteroides, presentando una evolución favorable a la recuperación de nivel de hemoglobina y leucocitos totales a limites inferiores normales y plaquetas con tendencia a la recuperación; en 6 pacientes (40%) se desconoce su evolución, esto por abandono de tratamiento y control por la consulta externa después de haberse realizado el diagnóstico; 5 pacientes (13.3%) fallecieron durante el tratamiento, principalmente por sepsis y/o hemorragias, (tablas 11 y 12).



## DISCUSIÓN

Este estudio pone en evidencia que al tratar de describir las alteraciones físicas y/o fenotípicas de los pacientes con anemia de fanconi, no se encuentra una alteración típica o característica en estos pacientes, sino que siguen siendo muy variadas en cada uno de estos y además hay pacientes que siguen sin tener ninguna alteración externa (física) ni interna (orgánica), o pueden tener solo una alteración por lo que en estos pacientes el diagnóstico puede tardar en realizarse. (1-5).

La edad de nuestros pacientes resultó ser variada e inversa, de acuerdo a lo reportado por la literatura, ya que se menciona que la edad media en masculinos es de 6.5 y en femeninos de 8.8, resultando en nuestro estudio la edad media en los masculinos de 8.9 y en femeninos de 6.5. Esto pudiera deberse a la inversión de predominio que resultó en nuestro estudio, ya que en cuanto al sexo se reporta en nuestro estudio un predominio del femenino 66.6% (10/15) con relación al masculino con 33.3% (5/15), resultando la relación femenino-masculino de 2:1, mismo que resulta contrario a lo reportado en la literatura, donde se dice predominan los masculinos, reportado esto también por el Registro Internacional de Anemia de Fanconi (IFAR). (1,6-8,30,31).

Los estudios de laboratorio reportan anemia severa en 46.6% (7/15), leucopenia con neutropenia severa 20% (3/15) y trombocitopenia severa en 33.3% (5/15) de los pacientes. Los signos y síntomas al diagnóstico siguen predominando los propios de la anemia, leucopenia y trombocitopenia, caracterizados principalmente por palidez, astenia-adinamia y en algunos anorexia, equimosis, encontrándose estatura corta (talla para edad por debajo del percentil 3), peso para edad bajo (peso para edad por debajo del percentil 3), manchas café con leche y otros. (14,19).

En cuanto a las alteraciones físicas o fenotípicas encontradas en los pacientes, todas y cada una de las alteraciones fueron descritas con la ayuda del servicio de genética para minimizar errores a la descripción y hallazgo de alguna alteración no descrita en la literatura. Donde se detectó que no hay ninguna alteración física o fenotípica que se considere patognomónica para este tipo de pacientes, solo hay alguna o algunas alteraciones que se pueden tomar como frecuentes, como lo es la estatura corta, hiperpigmentación de la piel, manchas café con leche y las poco frecuentes que pueden pasar desapercibidas como estrabismo de cualquier tipo, genu valgo, lordosis y muchas otras como lo muestra nuestro estudio (tabla 4), ya que en el 46.6% (7/15) mostraron alteraciones físicas o fenotípicas variadas en cada uno de los pacientes. (4,5,9-11,13,15).

Las alteraciones orgánicas en este tipo de pacientes, siguen siendo un reto a determinar al igual que las físicas, ya que se considera que, como sucede con las alteraciones físicas, no hay alteración patognomónica, sino frecuente, como lo son las alteraciones renales y cardiacas, comprobándose en nuestro estudio, ya que el 46.6% (7/15) presentaron dichas alteraciones orgánicas.

Cabe destacar que de los 7 pacientes que presentaban alteraciones físicas o fenotípicas en 4 de ellos se encontró también alteraciones orgánicas, resultando que el 26.6% (4/15) tiene ambas alteraciones y solo en 2 pacientes, del grupo de alteraciones físicas o fenotípicas, no tienen alteraciones orgánicas. (9-11,13).

Sucediendo lo mismo con 2 pacientes (13.3%) del grupo de alteraciones orgánicas que no tienen alteraciones físicas detectables. Se detectó que en el 33.3% de los pacientes (5/15) presentaron sólo estatura corta (talla para edad baja), siendo esto por debajo del percentil 3, y solo acompañada de hiperpigmentación cutánea y sólo en 5 de estos pacientes también tenían manchas café con leche. En solo un (1/15) paciente 6.6%, no se detectó ningún tipo de alteración física o fenotípica, ni alteración orgánica. En estos pacientes, se llegó al diagnóstico por los exámenes de laboratorio, evolución del padecimiento del paciente y el aspirado de médula ósea, ya que primero se diagnosticaron como anemias aplásticas y solo bajo el escrutinio se les realizó el estudio de inducción de fragilidad cromosómica con diepoxibutano y Mitomicina-C, comprobándose el diagnóstico de Anemia de Fanconi. (13,16).

Con esto se sigue demostrando que no es necesario tener algún tipo de alteración para presuponer que se trata de una anemia de fanconi ya que se sigue demostrando la falta de estas alteraciones en este tipo de pacientes y que no es necesario tener alguna alteración para realizar el diagnóstico de anemia de fanconi, principalmente durante los primeros años de vida del paciente. (26,28).

De acuerdo a la descripción clínica que el Dr. Neal S. Young realiza, se clasificó también a estos pacientes según el grupo que le corresponde, ya que el Dr. Neal los enumera en seis grupos, sin importar los hallazgos físicos al diagnóstico, solo los datos hematológicos. En nuestro estudio, los pacientes quedaron solo en tres grupos, que corresponden a: Grupo 1, pacientes con anemia aplástica severa sin respuesta al tratamiento y que requirieron de transfusiones, correspondiendo al 46.6% (7/15) de nuestro estudio. Grupo 3, pacientes con aplasia pero con respuesta al tratamiento con andrógenos, correspondiendo al 46.6% (7/15); y Grupo 5, pacientes estables sin tratamiento pero con algunos signos de alteraciones hematológicas, siendo el 6.6% (1/15) de nuestro estudio. (32).

Cabe aclarar, que de los 7 pacientes del grupo uno de nuestro estudio, solo 3 (42.8%) se encuentran vivos; de los 7 pacientes del grupo tres, cuatro pacientes (57.2%) abandonaron tratamiento y 3 pacientes (42.8%) corresponden a los fallecidos. El único paciente del grupo 5 de la clasificación de Neal, a pesar de que pertenecía al grupo de menor riesgo y mejor pronóstico, es uno de los pacientes fallecidos. (12,16,22,23).

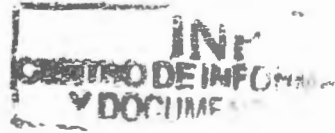
A todos los pacientes, 100%, se les realizó el estudio de mitomicina C (MMC) con resultados positivos en cada uno de ellos, solo al 66.6% (10/15) también se les realizó diepoxibutano (DPB) con resultado positivo y comprobándose el diagnóstico. Solo en 33.3% (5/15) no se les realizó el estudio de DPB por diversas razones, pero se trataron como anemia de fanconi por la positividad a la MMC, alteraciones hematológicas y de aspirado de médula ósea y biopsia de hueso así como alteraciones físicas y/o orgánicas presentadas en cada uno de ellos. (20,21,25).

En este estudio se detectó que en el 26.6% (4/15) se comprobó la afectación a hermanos de los pacientes (tabla 7) en por lo menos un hermano afectado en cada uno de ellos y solo en un paciente se comprobó la afectación a dos hermanos más, quedando en un paciente no poder comprobar la afectación a dos hermanos ya que en este caso los dos hermanos posiblemente afectados murieron antes del nacimiento del caso en estudio y las causas referidas en uno de ellos así lo hace sospechar, ya que se menciona fue por sangrados y otro por anemia no resuelta y multitratada con vitaminas. (29,31).

La evolución de los pacientes al cierre del estudio se encontró que solo el 26.6% (4/15) de los pacientes se encontraban vivos con una sobrevida promedio de 5.6 años; el 33.3% (5/15) fallecieron por sepsis y hemorragias, siendo esto en un promedio de 4 años después de iniciado el tratamiento, como principales consecuencias la sepsis y/o hemorragias; encontrándose que el 40% (6/15) abandonaron tratamiento, desconociéndose su evolución y sobrevida. Cabe mencionar que 3 de los pacientes vivos ya se les suspendió el tratamiento y solo están en control y vigilancia. (17,18,27).

## CONCLUSIONES

- 1.- La edad media de presentación en masculinos fue de 8.9 y femeninos 6.5, inversamente proporcional a lo reportado por la literatura.
- 2.- La relación masculino – femenino fue de 1:2, inversamente a lo reportado en la literatura.
- 3.- La descripción de las alteraciones físicas y/o fenotípicas en los pacientes con anemia de fanconi, requiere seguir siendo descrita en cada uno de ellos y con apoyo de genetistas para obtener una mayor y mejor descripción de dichas anomalías.
- 4.- Las alteraciones físicas o fenotípicas más frecuentes en nuestro estudio, fueron; estatura corta, microcefalia, estrabismo convergente, micropene, criptorquidia y malposición dental (mala oclusión dental).
- 5.- Las alteraciones orgánicas (internas) más frecuentes encontradas, son las renales, seguida de las cardíacas.
- 6.- La consanguinidad (hermanos afectados) en nuestro estudio fue del 26.6%.
- 7.- La comprobación del diagnóstico para anemia de fanconi sigue siendo el citogenético con mitomicina C y diepoxibutano.
- 8.- La sobrevida en este grupo de pacientes fue del 26.6%.
- 9.- La sobrevida promedio en años es de 5.6.
- 10.- La muerte promedio en años fue de 4.



## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Goodman-Smith E, Rutherford TR; Fanconi anemia: Constitutional aplastic anemia. *Semin Hematol*; 28: 104, 1991.
- 2.- Bernaldez-Rios Roberto, Herminia Benítez-Aranda, et al. Anemia de Fanconi. *Bol Med Hosp. Infant Mex*; 42(2): 435-439, 1985.
- 3.- Blanche P. Alter; Fanconi's Anemia: Current Concepts. *Am J of Pediatr Hematol/Oncol*: 14(2): 170-176, 1992.
- 4.- Fanconi G: Familial constitutional panmyelocytopenia, fanconi's anemia. *Clinical aspects. Semin Hematol*; 4:233, 1967.
- 5.- Michael R DeBaun, Donna A Wall; Microcephaly with short stature macrocytosis, and pancytopenia. *Am J of Pediatr Hematol/Oncol*; 15(3): 356-360, 1993.
- 6.- Gluckman E et al. Bone Marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood*; 86(7): 2856-2862, 1995.
- 7.- Butturini Anna, et al. Hematologic abnormalities in fanconi anemia: an international fanconi anemia registry study. *Blood*; 84(5): 1650-1655, 1994.
- 8.- Philip F. Giampietro, et al. The need for more accurate and timely diagnosis in fanconi anemia: a report from the international fanconi anemia registry. *Pediatric*; 91(6): 1116-1120, 1993.
- 9.- Strathdee Craig A, Buchwald Manuel. Molecular and cellular biology of fanconi anemia. *Am J of Pediatr Hematol/Oncol*: 14(2): 177-185, 1992.
- 10.- Vlachos Adianna, Lipton Jeffrey. Bone Marrow failure in children. *Pediatrics*; 8: 32-41, 1996.
- 11.- B. P. Alter. Fanconi's anaemia and its variability. *Br J of Haematology*; 1993: 85: 9-14.
- 12.- Liu Johnson M et al. Fanconi anemia and novel strategies for therapy. *Blood*; 84(12), 1994: 3395-4007.
- 13.- Blanche P Alter, et al. Classification and aetiology of the aplastic anaemias. *Clinics in haematology*; 7(3), 1978: 431-465.



- 14.- Blanche P Alter, et al. Erythropoiesis in fanconi's anemia. *Blood*; 78(3), 1971: 602-608.
- 15.- Freedman Melvin H. Pure red cell aplasia in childhood and adolescence: pathogenesis and approaches to diagnosis. *Br J of Haematology*, 1993; 85: 246-253.
- 16.- Darryl Bruce M, et al. Prognostic factors in aplastic anaemia. *Clinics in Haematology*; 7(3), 1978: 467-474.
- 17.- Camitta Bruce M, et al. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood*; 53(3), 1979: 504-514.
- 18.- Sabri Kemahli, et al. GM-CFS in the treatment of fanconi's anemia. *Br J of Haematology*, 1994; 87: 871.872.
- 19.- Boggs D.R. and Boggs S.J. The pathogenesis of aplastic anemia: a defective pluripotent hematopoietic stem cell with inappropriate balance of differentiation and self-replication. *Blood*; 48(1), 1976: 71-76.
- 20.- Liu J.M., et al. A trial of recombinant human superoxide dismutase in patients with Fanconi anaemia. *Br J of Haematology*, 1993; 85: 406-408.
- 21.- R Stark, D. Thierry and E. Gluckman. Long-term bone marrow culture in fanconi's anaemia. *Br J of Haematology*, 1993; 554-559.
- 22.- Eva C Guinan, et al. Evaluation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of pancytopenia in children with fanconi anemia. *J Pediatr*, 1994; 124: 144-150.
- 23.- Wayne R. R., et al. Prolonged administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) to patients with fanconi anemia: a pilot study. *Blood*, 88(5), 1996: 1588-1593.
- 24.- Herminia Benítez-Arana, José M. Farf-Canto. Anemia Aplástica adquirida. *Bol Med Hosp. Infant Mex.*; 51(2), 1994: 132-139.
- 25.- Auerbach AD, Rogatko a, et al. International fanconi anemia registry: Relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood*, 73: 391, 1989.
- 26.- Levine AS. Workshop on molecular, cellular, and clinical aspects of fanconi anemia. *Exp Hematol*, 21: 703, 1993.
- 27.- Liu JM, Auerbach AD, Young NS. Fanconi anemia eight years following treatment for acute nonlymphoblastic leukemia. *Am J Hematol*; 40: 78, 1992.



- 28.- Rodgers PCJ, Desai F, et al. Presentation and outcome of 25 cases of fanconi's anemia. Am J Pediatr Hematol/Oncol; 11: 141, 1989.
- 29.- Alter BP. Fanconi's anemia: Current concepts. Am J Pediatr Hematol/Oncol; 14: 170, 1992.
- 30.- Auerbach AD, et al. International fanconi anemia registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. Blood; 73: 391-396, 1989.
- 31.- Auebarch AD, et al. International fanconi anemia registry (IFAR): survival and prognostic factors. Blood, 1989: 74: 43.
- 32.- Neal S. Young; Inherited bone marrow failure syndromes, in: Clinical Features of fanoni's anemia.



**TABLA 1**  
**ANEMIA DE FANCONI**  
**EDAD AL DIAGNOSTICO**

EDAD	No. PACIENTES	%
< 1	1	6.6
1 a 4	1	6.6
5 a 9	11	73.3
10 a 15	2	13.3
TOTAL	15	100

**TABLA 2**  
**ANEMIA DE FANCONI**  
**SEXO DE LOS PACIENTES**

SEXO	No. PACIENTES	%
MASC.	5	33.3
FEM.	10	66.7
TOTAL	15	100

**TABLA 3**  
**ANEMIA DE FANCONI**  
**BIOMETRIA HEMATICA AL DIAGNOSTICO**

PARAMETRO	No. PACIENTES	%
<b>Hb</b>		
< 5	7	46.6
6 a 9	7	46.6
10 ó +	1	6.6
<b>LEUCOS*</b>		
< 2.0	3	20
3.0 - 4.0	11	73.3
5.0 ó +	1	6.6
<b>PLAQUETAS*</b>		
10.0 - 20.0	5	33.3
30.0 - 40.0	7	46.6
50.0 Ó +	3	20

**TABLA 4**  
**ANEMIA DE FANCONI**  
**SIGNOS Y SINTOMAS AL DIAGNOSTICO**

SIGNOS Y SINTOMAS	No. PACIENTES	%
PALIDEZ	15	100
ASTENIA-ADINAMIA	15	100
ESTATURA CORTA	11	73.3
EQUIMOSIS	9	60
HIPERPIGMENTACION	8	53.3
PESO PARA EDAD BAJO	7	46.6
MANCHAS CAFÉ CON LEHE	6	40
FIEBRE	6	40
GINGIBORRAGIA	4	26.6
DIARREA	4	26.6
MUCOSITIS ORAL	1	6.6
HIPERTRICOSIS	1	6.6

TABLA .5  
ANEMIA DE FANCONI  
ALTERACIONES FISICAS Y/O FENOTIPICAS  
MAS FRECUETES ENCONTRADAS

TIPO DE ALTERACION FISICA O FENOTIPICA	No. DE PACIENTES
ESTATURA CORTA	7
MICROCEFALIA	2
ESTRAVISMO CONVERGENTE	2
MICROPENE	2
CRIPTORQUIDEA	2
MALPOSICIÓN (OCLUSIÓN) DENTAL	2
TORAX EN QUILLA	1
ALAS NAALES HACIA FUERA	1
FILTRUM LARGO	1
HIPERTRICOSIS GENERALIZADA	1
MARCHA DE PATO	1
FISURA PALPEBRAL PEQUEÑA	1
PALADAR ALTO	1
LORDOSIS LUMBAR	1
IMPLANTACION ALTA DE PULGAR	1
GENU VALGO	1
PIE EQUINO VARO BILATERAL	1
PULGAR HIPOPLASICO	1
SINDACTILIA	1
ESCOLIOSIS CERVICO-DORSO-LUMBAR	1

TABLA 6  
ANEMIA DE FANCONI  
ALTERACIONES ORGÁNICAS INTERNAS  
MAS FRECUETES ENCONTRADAS

TIPO DE ALTERACION FISICA O FENOTIPICA	No. DE PACIENTES
RENALES	8
ECTOPIA RENAL	2
DESEMBOCADURA ANORMAL DE URETER	1
POLIPOSIS RENAL	1
DEFORMIDAD DE GPOS. CALICIALES	1
HIDRONEFROSIS	1
FUSION RENAL PELVICA	1
RIÑON EXCLUIDO	1
CARDIACAS	5
PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO	3
HIPERTROFIA VENTRICULAR DERECHA	1
SOPLO EN MAQUINARIA (TETRALOGIA DE FALLOT)	1

TABLA 7  
ANEMIA DE FANCONI

ALTERACIONES FISICA Y/O FENOTIPICAS ENCONTRADAS

CASO No.:	TIPO DE ALTERACION FISICA Y/O FENOTIPICA
1	ESTATURA CORTA, TORAX EN QUILLA.
3	ESTATURA CORTA, MICROCEFALIA.
4	ALAS NASALES HACIA FUERA, FILTRUM LARGO, HIPERTRICOSIS GENERALIZADA, ESTATURA CORTA.
6	MICROCEFALIA, MARCHA DE PATO, FISURA PALPEBRAL PEQUEÑA ESTRAVISMO CONVERGENTE, PALADAR ALTO, LORDOSIS LUMBAR IMPLANTACION ALTA DE PULGAR, PIE PLANO, ESTATURA CORTA.
8	ESTRAVISMO CONVERGENTE, GENU VALGO.
10	ESTATURA CORTA, PIE EQUINO VARO BILATERAL, MICRO PENE CRIPTORQUIDEA, PULGAR HIPOPLASICO, SINDACTILIA.
12	ESCOLIOSIS CERVICAL - DORSAL Y LUMBAR, MICROPENE Y CRIPTORQUIDEA.
CASOS 2,7,9,11,15	ESTATURA CORTA

TABLA 8  
ANEMIA DE FANCONI

ALTERACIONES ORGANICAS INTERNAS ENCONTRADAS

CASO No.:	TIPO DE ALTERACION ORGANICA
1	SOPLO, PCA*, DESEMBOCADURA ANORMAL DEL URETER, POLIPOSIS RENAL.
3	DEFORMIDAD DE GRUPOS CALICIALES, HIDRONEFROSIS IZQUIERDA.
4	SOPLO, PCA*, ECTOPIA RENAL, FUSION RENAL PELVICA.
10	ECTOPIA RENAL, RIÑON EXCLUIDO.
12	SOPLO, PCA*.
13	SOPLO, HVD**.
14	SOPLO EN MAQUINARIA

\*PERCISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO

\*\*HIPERTROFIA VENTRICULAR DERECHA

TABLA 9

CANSANGUINIDAD  
A.F. HOMOCIGOTOS

CASO No.	No. DE HERMANOS AFECTADOS	%
6	1	26.6
7	2	
8	1	
10	1	

TABLA 10

ANEMIA DE FANCONI  
ESTUDIO CITOGENETICO

ESTUDIO	No. DE PACIENTES	%
MITOMICONA C	15	100
DIEPOXIBUTANO	10	66.6
SIN DIEPOXIBUTANO	5	33.3



TABLA 11

ANEMIA DE FANCONI  
SOBREVIDA Y MUERTE

CASOS	No. DE PACIENTES	%
PACIENTES VIVOS	4	26.6
PACIENTES MUERTOS	5	33.3
ABANDONO DE TRATAMIENTO	6	40

TABLA 12

ANEMIA DE FANCONI  
SOBREVIDA Y MUERTE EN AÑOS

CASOS	No. DE PACIENTES	PROMEDIO EN AÑOS
PACIENTES VIVOS	4	5.6
PACIENTES MUERTOS	5	4

CENTRO DE INVESTIGACIONES Y DOCUMENTACION