

---

## Anemia de Fanconi. Consideraciones actuales

### *Updating Fanconi's anaemia*

---

M. Sagaseta de Ilurdoz<sup>1</sup>, J. Molina<sup>1</sup>, I. Lezáun<sup>1</sup>, A. Valiente<sup>2</sup>, G. Durán<sup>3</sup>

---

#### RESUMEN

La anemia de Fanconi (AF) es un síndrome de inestabilidad cromosómica, autosómico recesivo, caracterizado por una hipersensibilidad del DNA a agentes clastogénicos. Clínicamente presenta una insuficiencia medular progresiva, diversas anomalías congénitas e incremento en la predisposición a padecer enfermedades malignas. Se han definido ocho grupos de complementación y se han clonado los genes correspondientes a seis de ellos. Recientes avances en biología molecular han permitido investigar la relación entre el genotipo de AF y la naturaleza y severidad del fenotipo clínico. El tratamiento de la AF es también objeto de una intensa investigación que actualmente se centra en el trasplante de progenitores hematopoyéticos, con éxito especialmente en caso de donante hermano HLA-identico, y en la terapia génica todavía en fase de investigación clínica.

Palabras clave. Anemia de Fanconi. Etiopatología.

#### ABSTRACT

Fanconi's anaemia (FA) is an autosomal recessive syndrome associated with chromosomal instability, and hypersensitivity of the DNA to clastogenic agents. Clinically it presents a progressive marrow insufficiency, different congenital anomalies and an predisposition to malignancy. Eight complementation groups have been defined and the genes corresponding to six of them have been cloned. Recent advances in molecular biology have made it possible to investigate the relationship between the FA genotype and the nature and severity of the clinical phenotype. The treatment of FA is also the object of intense research that is currently centred on the transplant of hematopoietic progenitors, especially successful in cases of an HLA-identical brother or sister donor, and in gene therapy, which is still in the phase of clinical research.

Key words. Fanconi's anaemia. Etiopathology.

*ANALES Sis San Navarra 2003; 26 (1): 63-78.*

1. Unidad Oncohematología pediátrica. Hospital Virgen del Camino.
2. Servicio de Genética. Hospital Virgen del Camino
3. Servicio de Pediatría. Hospital García Orcoyen. Estella.

Aceptado para su publicación el 15 de enero de 2003

Correspondencia  
Dra. María Sagaseta de Ilurdoz  
Unidad de Pediatría Oncológica  
Hospital Virgen del Camino  
C/ Irunlarrea, 3  
31008 Pamplona

## INTRODUCCIÓN

La Anemia de Fanconi (AF) es un síndrome de fragilidad cromosómica, autosómico recesivo, caracterizado por presentar malformaciones congénitas muy diversas y en diferentes órganos en un 70% de los casos, insuficiencia medular progresiva y tendencia a enfermedades malignas sobre todo leucemia o linfoblástica aguda (LNLA) y tumores sólidos. La AF fue descrita en 1927 por un pediatra suizo, Guido Fanconi, en tres hermanos con diferentes malformaciones congénitas, astenia, infecciones de repetición y sangrados espontáneos por fallo en la función de la médula ósea<sup>1</sup>. El diagnóstico precoz nos permitirá un buen control de la afectación hematológica, la realización de los tratamientos quirúrgicos antes de la instauración de la trombopenia, consejo genético para la familia, identificación presintomática de hermanos afectados o embarazos cuyos fetos sean posibles donantes de progenitores hematopoyéticos para un hermano afecto.

## EPIDEMIOLOGÍA

La AF es el grupo más frecuente de anemia aplásica en la infancia. Es una enfermedad "rara" de mayor prevalencia en las últimas décadas debido al uso de técnicas que estudian la fragilidad cromosómica. Afecta a 1:360.000 nacimientos. Se considera heterocigota el 0,5% de la población aunque hay variabilidad étnica: la frecuencia de heterocigotos en EE.UU. y en Europa es 1/300 y en Sudáfrica y entre los judíos ashkenazis aumenta a 1/100. Los individuos de raza gitana también tienen una incidencia mayor. Actualmente hay más de 1000 casos comunicados<sup>2</sup>. La proporción<sup>3</sup> de varones y hembras es de 3:1. La edad media al diagnóstico es de 8 años. El 75 % de los casos se diagnostica entre los 4 y 14 años aunque hay casos reportados desde el nacimiento hasta los 48 años. Seguramente se han subestimado aplasias medulares o LNLA en adultos, sin malformaciones, que posiblemente han sido AF sin diagnosticar cuya única manifestación previa ha podido ser una trombopenia asintomática.

## ETIOPATOGENIA

Se trata de un síndrome multigénico autosómico recesivo. Para que un individuo padezca la enfermedad es necesario que ninguna de las dos copias del gen sea funcional. Si tan sólo una de ellas es no funcional, el individuo será portador de la enfermedad pero no la padecerá. Si dos individuos portadores de mutaciones en el mismo gen tienen descendencia, el 50% de su descendencia será portadora por tener una de las dos copias afectada, el 25% poseerá ambas copias funcionales, individuos sin mutaciones, y el 25% tendrá ambas copias no funcionales; éstos son los enfermos de AF. Hasta el momento se han descrito 8 genes distintos involucrados en esta enfermedad. Estos genes han sido identificados por análisis de complementación habiéndose clonado seis de ellos<sup>4</sup>. Recientemente un séptimo gen de AF ha sido identificado como BRCA2 y su implicación es bien conocida en la susceptibilidad al cáncer de mama. Mutaciones bialélicas en BRCA2 se han observado en las células FANCB y FANCD1 sugiriéndose que éste es el gen implicado en ambos subtipos<sup>5</sup> (Tabla 1).

En el ámbito mundial el grupo de complementación A es el más abundante, representando aproximadamente el 66% de los pacientes. Los pacientes con el grupo FANCC, propio de los judíos ashkenazis, suponen el 12%, y los del grupo FANCG un 10%, siendo escasos los pacientes pertenecientes al resto de los grupos<sup>5</sup>. En el gen FANCA se han determinado más de 100 mutaciones distintas. La función de estos genes implicados en la AF todavía no se conoce y no se ha observado homología entre las proteínas que codifican estos genes respecto a otras previamente caracterizadas. Tampoco tienen dominios concretos que permitan predecir su función celular concreta aunque existen evidencias en que todos los genes de la AF participan en una vía común. Varias de las proteínas Fanconi (A, C, E, F, y G) se ensamblan en un complejo nuclear que se requiere para la activación de la proteína FANCD2 que interviene en la reparación del DNA, la regulación del ciclo celular, la homeostasis de factores de crecimiento, el metabolismo del oxígeno y la apoptosis

Tabla 1. Grupos de complementación y genes implicados en la Anemia de Fanconi.

| Grupo de complementación | Región cromosómica |
|--------------------------|--------------------|
| FANCA                    | 16q24.3            |
| FANCB                    | 13q12-13           |
| FANCC                    | 9q22.3             |
| FANCD1                   | 13q12-13           |
| FANCD2                   | 3p25.3,            |
| FANCE                    | 6p21.2-21.3        |
| FANCF                    | 11p15              |
| FANCG                    | 9q13               |

celular. El papel de la proteína FANCB y FANCD1 no se requiere para la activación del complejo Fanconi ni para activar a FANCD2. La ausencia de cualquiera de estas subunidades proteicas producirá una pérdida en el complejo nuclear AF y la degradación del resto de subunidades dando origen a la enfermedad<sup>6,8</sup>. El Grupo Europeo para el Estudio de la Anemia de Fanconi ha publicado recientes avances en biología molecular que han permitido establecer una relación entre el genotipo de FA y la naturaleza y severidad del fenotipo clínico<sup>9,10</sup>.

Los sujetos homocigotos tienen una sensibilidad patognomónica para presentar roturas cromosómicas, debidas a alteraciones en el DNA, bajo la acción de agentes como el diepoxibutano (DEP) y la mitomicina D (MMD) que inducen enlaces cruzados entre las cadenas de DNA<sup>11,12</sup>.

El extremo de los cromosomas en los que se organiza el ADN de los organismos superiores está protegido por unas estructuras llamadas telómeros. La función de los mismos es proteger a los cromosomas de la degradación, impedir que se unan entre sí y favorecer la diferenciación correcta de los mismos durante los procesos de división celular. En estos pacientes existe un acortamiento de los telómeros que se ha demostrado por técnicas cuantitativas de *Hibridación in situ fluorescente* (FISH)<sup>13,14</sup>, y ello es responsable de la inestabilidad en el gen, apoptosis celular, alteraciones hematológicas y cáncer. La longitud de los telómeros en los pacientes afectados de AF es significativamente menor que la de los controles de la misma edad.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas se agrupan en cuatro grandes grupos: defectos o anomalías físicas existentes al nacimiento, endocrinopatías y fallo en el crecimiento, aparición de tumores sólidos y anomalías hematológicas que incluyen insuficiencia medular y desarrollo de leucemia o síndromes mielodisplásicos.

### Anomalías congénitas

El 60-75% de los niños las presentan<sup>15,16</sup>. Pueden afectar a cualquier sistema del organismo. Pueden ser muchas en número o por el contrario, muy pocas. No es posible predecir la cuantía y el tipo de anomalías que estarán presentes en la descendencia de una pareja en que ambos miembros sean heterocigotos. Debido a la gran variabilidad clínica de la enfermedad se suele hablar de naturaleza heterogénea de la AF. Cuanto menor es la edad al diagnóstico más graves son las anomalías asociadas a la enfermedad, por lo que cuando el diagnóstico se realiza en los lactantes, éstos suelen mostrar malformaciones severas.

La piel está afectada en el 60% de los casos presentando manchas café con leche o lunares de gran tamaño. Puede existir una hiperpigmentación generalizada dando lugar a una "piel bronceada". Le siguen en frecuencia las anomalías en el primer dedo y brazo presentes en el 50% de los niños, que consisten en ausencia del dedo, pulgares bífidos o supernumerarios y ausencia o hipoplasia de radio. Otras anomalías esqueléticas menos frecuentes

son la displasia congénita de cadera, malformaciones espinales, escoliosis, anomalías costales, sindactilias o alteración en la implantación en los dedos de los pies. Las anomalías gonadales y del desarrollo sexual afectan al 37% de los varones y al 3% de las mujeres y consisten en hipogonadismo, criptorquidia, hipospadias, útero bicorne, aplasia de útero o vagina, etc. La diferencia de incidencia podría explicarse por la facilidad de diagnóstico en varones y dificultad en mujeres, pudiendo estas manifestaciones pasar inadvertidas en ellas. Las mujeres pueden tener un retraso en la menarquía, ciclos menstruales irregulares y disminución de la fertilidad<sup>17</sup>. La menopausia a menudo ocurre en la tercera o cuarta década. También los varones tienen disminuida la producción de espermatozoides y la fertilidad. En el 25% de los casos se encuentra alguna anomalía craneo-facial u otros rasgos fenotípicos a este nivel como microcefalia, microftalmia, raíz nasal ancha, implantación anómala del pelo, implantación baja de las orejas o retromicrognatia. En el 23% existe alguna anomalía renal del tipo de agenesia, malposición o riñón en herradura. El retraso mental no es tan frecuente como se sugirió en un principio y sólo un 13% de los pacientes lo presentan. El 6% pueden tener defectos cardíacos sobre todo al nivel de los tabiques que separan las cavidades, válvulas y ductus. El 4% de los pacientes pueden presentar malformaciones gastrointestinales de distinta gravedad que pueden requerir tratamiento quirúrgico precoz.

Cada célula en cada órgano de un paciente con AF puede fallar en su misión encomendada genéticamente. Como consecuencia esta enfermedad puede afectar a todos los tejidos del organismo.

#### Endocrinopatías y fallo en el crecimiento

Se encuentran hasta en el 80% de los niños estudiados<sup>18</sup>. Consisten en baja talla, déficit de hormona de crecimiento, hipotiroidismo, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinismo y diabetes mellitus<sup>19</sup>.

La baja talla es producto de diversos hechos consecuencia de un "hipotálamo

hipoactivo"; es una insuficiencia en hormona de crecimiento (GH), resistencia a la acción de la GH e hipotiroidismo. El 50% están en un percentil menor de 3. La edad ósea está retrasada y ello hace que la talla final sea algo mayor de la esperada. Al iniciar la pubertad hay una mayor resistencia a la acción de la GH. El mecanismo íntimo responsable de la baja talla no se conoce. Ni las cifras de GH ni las del factor de crecimiento similar a la insulina, (IGF-1, *insulin-like growth factor*), están tan afectadas como para justificar el retraso de talla en estos niños. Los pacientes pertenecientes a los grupos FANCA y FANCG son relativamente más altos que los pertenecientes a los demás grupos y los del grupo FANCC son los más bajos. La sustitución hormonal no corrige la talla de estos niños en la medida de lo esperado. Algunos no tienen déficit hormonales detectables que justifiquen la baja talla y un pequeño porcentaje de pacientes con AF tiene talla normal.

#### Tumores sólidos

El riesgo de desarrollar tumores sólidos aumenta especialmente a partir de los 20 años de vida. Las mujeres tienen riesgo de desarrollar tumores de mama, cuello de útero y vulva. En ambos sexos, a cualquier edad, pero sobre todo en varones a partir de los 40 años, especialmente si son fumadores, existe riesgo de desarrollar cáncer de cabeza, cuello, y esófago. También se han descrito tumores hepáticos generalmente en pacientes que reciben tratamiento con andrógenos<sup>20</sup>.

#### Manifestaciones hematológicas

La AF se caracteriza por un fallo medular progresivo que origina una pancitopenia en sangre periférica<sup>21</sup>, responsable de la astenia, anorexia, infecciones y síntomas de sangrado. Una vez iniciada la alteración hematológica, los pacientes evolucionan hacia la pancitopenia en una mediana de 3 años.

Un número pequeño de los pacientes inicia la alteración hematológica con la presencia de una hemopatía grave, fundamentalmente síndromes mielodisplásicos (SMD) en el 5% de los casos y leucemia mieloide aguda (LMA) en el 10%. La ten-

dencia a presentar hemopatías malignas en el curso de la evolución es muy alta, en torno al 50% con una mediana de tiempo de aparición de 7 años. Más de la mitad de los pacientes fallecen antes de alcanzar la pubertad. El 98% de los pacientes que alcanzan los 40 años de edad presentan alteraciones hematológicas graves<sup>5</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de AF debe sospecharse en aquellos pacientes con determinadas anomalías físicas, fallo medular, mielodisplasia y leucemia mieloide aguda.

La confirmación del diagnóstico se realiza mediante los tests clásicos de sensibilidad citogenética, roturas cromosómicas, utilizando agentes como el DEB, que induce enlaces cruzados entre las cadenas de DNA, o MMC<sup>22</sup>.

El test de DEB debe realizarse por parte de un laboratorio experimentado en citogenética y cultivo celular. Los linfocitos T de la sangre se ponen en cultivo en presencia y ausencia de DEB. Posteriormente los cultivos se exponen a colchicina siguiendo los métodos citogenéticos convencionales. Finalmente un citogenetista experimentado analizará microscópicamente un mínimo de 25 metafases por cultivo. En el estudio se tiene en cuenta el número, tipo de roturas cromosómicas detectadas en cada célula y la distribución de éstas. Se debe calcular el porcentaje de células con roturas, el porcentaje de células multiaberrantes, el número medio de roturas por célula y el número medio de roturas por célula aberrante. Este análisis detallado nos permite confirmar el diagnóstico y detectar mosaicismos, es decir, la presencia de dos subpoblaciones celulares en los cultivos tratados con DEB, una sin roturas cromosómicas y otra con muchas roturas por célula<sup>23,24</sup>. En ocasiones los pacientes con mosaicismos presentan falsos negativos con el test DEB. En aquellos pacientes con alta sospecha clínica de AF y negatividad del test DEB, éste debe repetirse en otro tipo celular como los fibroblastos de la piel para establecer el diagnóstico. Los pacientes heterocigotos para AF no pueden ser detectados con este test.

La MMC induce la detención del ciclo celular en la fase G2 y esta detención puede ser cuantificada por citometría de flujo. En este test los fibroblastos de la piel son expuestos a la acción de la MMC y el porcentaje de células obtenido en esta fase será muy útil para el diagnóstico<sup>25</sup>.

Los datos de laboratorio asociados a la AF son el progresivo descenso en los recuentos celulares de sangre periférica, trombopenia, leucopenia y anemia.

La primera manifestación morfológica suele ser la macrocitosis con poiquilocitosis, anisocitosis moderada, aumento de antígeno i eritrocitario, persistencia de hemoglobina fetal e incremento de concentración sérica de eritropoyetina, EPO. La primera manifestación cuantitativa es la trombopenia aislada en más de la mitad de los pacientes<sup>5</sup>.

La médula ósea inicialmente es normocelular, progresivamente se convierte en hipoplásica y finalmente en aplásica. Los pacientes con AF presentan a menudo clones anómalos que pueden ser detectados en los estudios de médula ósea. Un clon anómalo es un cambio en la estructura o número de los cromosomas en algunas células del paciente. Algunos clones desaparecen o son reemplazados por otros diferentes. Muchos pacientes con clones anómalos permanecen estables durante años sin transformación leucémica. Por otro lado, un clon es en ocasiones el primer estadio en la progresión a LMA o SMD. Los investigadores no se ponen de acuerdo en el significado de estos clones pero la mayoría están de acuerdo en que pueden indicar una fase avanzada o agresiva de la enfermedad<sup>26,27</sup>.

En los cultivos celulares se constata una disminución de colonias formadores de unidades eritrocitarias (CFU-E) y colonias formadores de unidades granulocíticas y monocíticas (CFU-GM) como expresión de la alteración de ambas series eritropoyética y granulopoyética, anomalía de respuesta de CFU-GM por alteración en la *stem-cell* pluripotencial, aumento en la producción de eritropoyetina (EPO) y aumento de Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en relación con disminución de interleukina 6 (IL-6).

### Diagnóstico genético molecular

Conocer el grupo de complementación de Fanconi, es decir determinar el gen implicado, es muy importante. En primer lugar facilita la realización de estudios posteriores para determinar las mutaciones en dicho gen. Una vez determinada la mutación es posible detectar la presencia de portadores de la enfermedad entre familiares y realizar estudios de diagnóstico prenatal. También posibilita la determinación del carácter pronóstico para cada una de las mutaciones en relación con la severidad de la enfermedad.

Para determinar cuál es el gen afectado en los pacientes con AF se realizan estudios de fusión de sus células con células de Fanconi en las que se conoce cuál es el gen mutado<sup>28</sup>. Cuando las células de Fanconi se fusionan con células de un individuo sano desaparece la inestabilidad cromosómica de las células de Fanconi por la función aportada por los genes homólogos de las células sanas. Para determinar si un determinado paciente pertenece al grupo de complementación FANCA sus células se fusionan con células deficientes en este gen. Si el defecto celular no se corrige con esta fusión y sí por la fusión con otras líneas celulares, la conclusión es que el paciente corresponde al grupo de complementación FANCA. Ensayos análogos con líneas celulares deficientes en otros genes se realizan para determinar la adscripción de pacientes a otros grupos de complementación.

El desarrollo reciente de técnicas de transferencia génica en células humanas mediada por vectores retrovirales, ha permitido establecer una nueva y más eficaz metodología para caracterizar el grupo de complementación al que pertenecen los pacientes con AF<sup>29</sup>. Estos ensayos tienen su fundamento en la inserción de los genes clonados de AF en una muestra de linfocitos periféricos de los pacientes utilizando virus modificados genéticamente. Una vez insertados los diferentes genes en las células de los pacientes afectados de AF, se estudia la fragilidad cromosómica de las mismas. Si tras la inserción de un determinado gen el fenotipo de las células de Fanconi revierte, quiere decir que dicho paciente

pertenece a ese determinado grupo de complementación.

Se han asociado genotipos y manifestaciones clínicas<sup>9,10</sup>. Los pacientes FANCG presentan citopenias más severas y mayor incidencia de leucemias. Las anomalías somáticas son de menor prevalencia en el FANCC y más frecuentes en los grupos FANCD, FANCE y FANCF. Los pacientes FANCA homocigotos para mutaciones nulas manifiestan anemia severa a una edad más temprana y mayor incidencia de leucemia que aquellos pacientes cuya mutación produce una proteína FANCA anómala. En el grupo FANCC la mutación más frecuentemente detectada en este grupo, típica de los judíos ashkenazis, se correlaciona con una aparición muy precoz de las anomalías congénitas y múltiples defectos al nacimiento, mientras que en este mismo grupo otras mutaciones se correlacionan con escasas malformaciones congénitas y tardía progresión hacia el fallo medular.

### Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal está indicado en los embarazos en los que el feto tiene un riesgo del 25% de padecer la enfermedad. El consejo genético es la parte más importante de cualquier procedimiento de diagnóstico prenatal. La familia que tiene un miembro diagnosticado de AF debe conocer perfectamente el modo de herencia de la enfermedad y la posibilidad del diagnóstico prenatal con los riesgos que el procedimiento conlleva. El diagnóstico se realiza con los tests de fragilidad cromosómica clásicos realizados en muestras de vellosidades coriónicas hacia las 10-12 semanas de gestación o amniocentesis a las 16-18 semanas de gestación<sup>30</sup>. La ecografía puede poner de manifiesto malformaciones descritas en AF aunque nunca es diagnóstica de la enfermedad; además muchas malformaciones no son detectadas por este método.

### Diagnóstico genético preimplantacional

El diagnóstico genético preimplantacional consiste en adelantar el diagnóstico de alteraciones cromosómicas y alteracio-



nes hereditarias graves al estado de embrión, obtenido mediante fertilización *in vitro*, permitiendo seleccionar los embriones sanos para su transferencia al útero materno<sup>31</sup>. El objetivo es obtener descendencia sana en una pareja con altas posibilidades de concebir descendencia afectada de enfermedades de base genética. En el caso de la AF es preciso conocer la alteración genética específica que presenta la familia afectada. El diagnóstico genético preimplantacional por sí mismo no aumenta el riesgo de ninguna complicación obstétrica en particular, con la posible excepción de placenta previa<sup>32</sup>.

El diagnóstico genético preimplantacional también ha sido utilizado para seleccionar embriones HLA compatibles no afectados de enfermedad para la obtención de progenitores hematopoyéticos para trasplante a partir de un nuevo hijo sano.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se debe realizar con otros síndromes de inestabilidad cromosómica, enfermedades o síndromes que pueden presentar características clínicas comunes y con enfermedades hematológicas.

Los síndromes de inestabilidad cromosómica como el síndrome de ataxia-telangiectasia, síndrome de Bloom, xeroderma pigmentosum, etc. pueden presentar un alto índice de roturas cromosómicas espontáneas, sin embargo sólo la AF las presenta en presencia de DEB<sup>33,34</sup>.

Síndromes que pueden presentar similitudes clínicas con la AF son la neurofibromatosis tipo 1, facomatosis que presenta manchas cutáneas café con leche<sup>35</sup>; síndrome TAR, trombopenia con ausencia de radio<sup>36</sup>; síndrome VACTERL (acrónimo inglés: *V-vertebral, A-anal, C-cardiac, T-thoracic, E-esophagus, R-renal, L-limbs*)<sup>37</sup>; síndrome Holt-Oram, malformaciones cardíacas y extremidades inferiores<sup>38</sup>; etc.

La AF es la causa genética más frecuente de fallo medular. El diagnóstico diferencial debe hacerse con todos los síndromes o enfermedades congénitas o adquiridas que produzcan fallo medular o citopenias aisladas severas<sup>39</sup>.

Entre las enfermedades congénitas que producen aplasia medular hay que tener en cuenta la disqueratosis congénita que es otro síndrome de fragilidad cromosómica<sup>40</sup>, el estado de preleucemia, mielodisplasia o monosomía 7 y otras aplasias medulares familiares. El síndrome de Schwachman-Diamond es una insuficiencia pancreática exocrina con neutropenia en la que aproximadamente el 25% desarrollan anemia aplásica y el 5-10% leucemia<sup>2</sup>. La disgenesia reticular y el síndrome de Kostman son citopenias severas de la serie blanca. La trombopenia amegacariocítica a menudo evoluciona hacia una anemia aplásica o leucemia. El síndrome de TAR es una citopenia severa de la serie plaquetar<sup>36</sup>. El síndrome de Blackfan -Diamond es la aplasia pura de la serie roja<sup>41</sup>.

Las aplasias medulares adquiridas<sup>39</sup> pueden ser idiopáticas, como la eritroblastopenia transitoria infantil, púrpura trombocitopénica inmune, neutropenia crónica benigna, etc. o secundarias a radiaciones, drogas y sustancias químicas, virus, enfermedades inmunológicas, timomas, hemoglobinuria paroxística nocturna, preleucemia, etc.

#### TRATAMIENTO

El tratamiento de la AF tiene como objetivo conseguir la máxima supervivencia en las mejores condiciones clínicas posibles. El tratamiento va a estar dirigido a las anomalías físicas, al fallo medular y a las enfermedades malignas relacionadas<sup>30</sup>.

##### Tratamiento de las anomalías físicas

La evaluación inicial de un enfermo afectado de AF incluye: una ecografía renal y del tracto urinario, una valoración auditiva y una valoración del desarrollo psicomotor especialmente importante al comenzar a caminar y en los primeros años de escolarización. Todos los pacientes deben ser remitidos a servicios especializados en oftalmología, ortopedia, endocrinología y genética. Las actuaciones quirúrgicas indicadas sobre los defectos ortopédicos no deben demorarse ya que una vez instaurado el fallo medular, las condiciones para realizarlas serán menos favorables. El cre-

cimiento y la pubertad deben ser vigilados muy estrechamente.

### Tratamiento del fallo medular

Todos los pacientes diagnosticados de AF deben de ser controlados y tratados en una unidad de hematología pediátrica. Ante un nuevo diagnóstico de AF, una vez conocida la situación hematológica y bioquímica del paciente, se debe realizar el estudio de los antígenos mayores de histocompatibilidad, HLA, del paciente, hermanos y padres para conocer la existencia o no de un donante para un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Todos los pacientes con AF inevitablemente sufrirán algún grado de fallo medular. El seguimiento del paciente debe ser muy cercano para iniciar el tratamiento de soporte sin demora una vez instaurado el fallo medular. Algunos pacientes mantienen durante años una situación de aplasia moderada que no precisa ningún tratamiento y otros pacientes en muy poco tiempo deben ser sometidos a un régimen transfusional<sup>9,10</sup>. El objetivo del tratamiento es mantener una situación hematológica que permita una calidad de vida aceptable. En general los parámetros sanguíneos que indican la necesidad de iniciar el tratamiento son la presencia de uno, dos o tres de los siguientes parámetros y la repercusión clínica en el paciente: hemoglobina < 8 g%; plaquetas < 30000/mm<sup>3</sup> y/o neutrófilos < 500/mm<sup>3</sup>.

Si el paciente tiene donante compatible el tratamiento de elección es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). Si no existe esta posibilidad se inicia tratamiento escalonado con andrógenos, citoquinas o régimen transfusional. El algoritmo del tratamiento se recoge en la tabla 2.

**Andrógenos.** Se han utilizado en la AF desde 1959. Son hormonas masculinas que estimulan la producción de células sanguíneas durante un período de tiempo determinado<sup>43, 44</sup>.

**Corticoides.** Oxymetholona a dosis de 2 mg/kg/día vía oral o nandrolona decanoato: 1-2 mg/kg/semanal, intramuscular con precaución en el lugar de inyección por la trombopenia. Inicialmente el 50-75% de los pacientes responde a este tra-

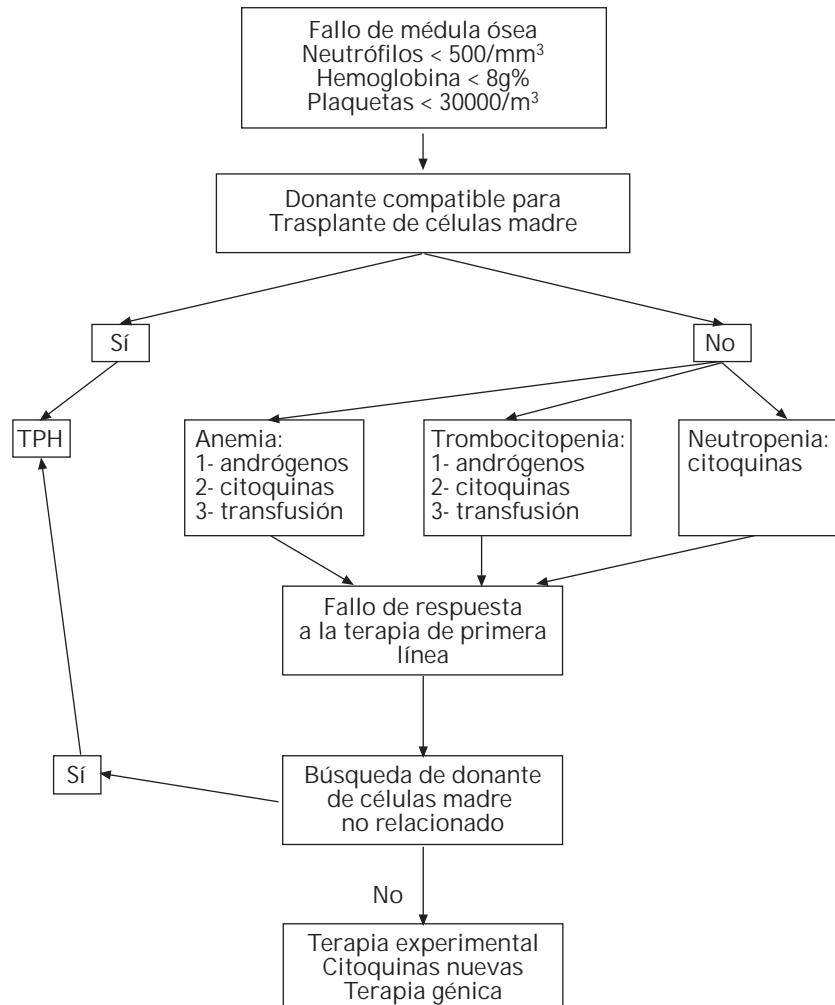
tamiento. La serie roja en uno o dos meses muestra un aumento de reticulocitos y hemoglobina. Posteriormente son los leucocitos los que aumentan aunque es más irregular la respuesta. Las plaquetas pueden mostrar respuesta pero escasa a partir de los 6-12 meses. Esta mejoría de la médula ósea es temporal y dosis dependiente. Se debe incrementar la dosis hasta que deja de responder. Si no existe respuesta en 3 ó 4 meses, en ausencia de infección intercurrente, debe suspenderse el tratamiento. Los efectos secundarios son importantes<sup>42</sup>: aceleración del ritmo de crecimiento, aumento de la masa muscular, virilización, hirsutismo, acné, hepatopatía en forma de enfermedad obstructiva, adenoma o carcinoma. Excepto este último, los demás problemas son reversibles al suprimir el fármaco. El seguimiento incluye monitorización de la función hepática, incluyendo la alfafetoproteína, cada 2 ó 3 meses y ecografía anual.

Se utilizan corticoides siempre asociados a los andrógenos y a dosis bajas de 5-10 mg/día (no se usa la dosis en miligramos por kilogramo de peso). Los corticoides contrarrestan el efecto androgénico evitando la detención madurativa de las líneas de crecimiento celular y mejoran la fragilidad capilar. La indicación absoluta para su utilización en la AF es el hipopituitarismo y la insuficiencia suprarrenal.

**Citoquinas.** Son factores de crecimiento hematopoyéticos presentes en el organismo de forma fisiológica que han podido ser fabricados en laboratorio y han demostrado ser eficaces en la producción de células sanguíneas. Disponemos de tres: G-CSF, factor estimulante de colonias granulocíticas; GM-CSF, factor estimulante de colonias granulo-monocíticas; y EPO, eritropoyetina, estimulante de la serie roja.

Si la neutropenia es aislada o la respuesta medular a los andrógenos ya no es suficiente para mantener una situación hematológica aceptable para el paciente, debemos iniciar el tratamiento con los factores de crecimiento hematopoyético. Ambos, G-CSF y GM-CSF, se han mostrado eficaces para incrementar los neutrófilos<sup>45,46</sup>. La dosis inicial recomendada para el



Tabla 2. Algoritmo del tratamiento de la AF<sup>42</sup>.

G-CSF es 5 mg/kg/día aunque hay pacientes que mantienen cifras de neutrófilos por encima de 1000/mm<sup>3</sup> con la mitad de dosis y a días alternos. La dosis recomendada de GM-CSF es 2,5-10 mg/kg/día<sup>47</sup>. Ambas citoquinas se deben suspender si no existe una respuesta en 8 semanas. No están indicadas ante una anomalía genética clonal en la médula ósea y por ello se recomienda realizar aspirados medulares cada 6 semanas durante este tratamiento,

ya que si en un momento se detecta una alteración clonal, el tratamiento con citoquinas debe de ser suspendido. Si un paciente tiene una alteración clonal en la médula ósea y presenta un proceso infeccioso severo, el tratamiento debe de ser individualizado, porque podría estar indicada la utilización de factores de crecimiento. Para que las citoquinas sean eficaces requieren una hematopoyesis residual, actúan sobre todo sobre la serie blanca,

son dosis dependientes y precisan de una administración continuada. Tienen efectos secundarios fácilmente controlables como fiebre, cefalea, malestar, mialgias, etc., pero se han comunicado casos de mielodisplasia y leucemia<sup>48</sup>.

La EPO se ha utilizado en pacientes con anemia en los que ha fallado el andrógeno. No hay datos suficientes sobre su uso. Algunos autores indican dosis inicial de 100-150 unidades/kg tres días por semana y otros autores aconsejan el uso conjunto con G-CSF. Si no se observa una respuesta tras tres meses de tratamiento, éste debe ser suspendido<sup>42</sup>.

**Régimen transfusional.** Éste se iniciará cuando sean ineficaces los tratamientos ya expuestos. Generalmente se busca mantener una cifra de hemoglobina por encima de 8 g% y plaquetas alrededor de 30.000/mm<sup>3</sup>, aunque se individualizará en cada caso y la clínica de astenia, taquipnea, taquicardia, hemorragias, etc., será más importante a la hora de tomar la decisión de transfundir que la cifra absoluta que presente el enfermo<sup>42</sup>.

Los concentrados de hematíes deben ser desleucocitados e irradiados para prevenir una enfermedad injerto contra huésped. La leucodepleción es útil en los productos positivos para citomegalovirus. La donación familiar no está indicada porque hay posibilidades de producir aloinmunizaciones hacia un antígeno y puede aumentar el riesgo de rechazo en un futuro trasplante alogénico familiar. Cada 6 meses se debe controlar el nivel de ferritina para iniciar un tratamiento con desferroxamina subcutánea o endovenosa, dependiendo de la cifra de plaquetas, cuando alcanza 1.500 ng/mm<sup>3</sup>, siguiendo las mismas pautas que en el tratamiento de la Talasemia Mayor<sup>49</sup>.

La transfusión de plaquetas está indicada en sangrados severos o ante procedimientos invasivos. No existe una cifra determinada indicativa para transfundir puesto que muchos pacientes están asintomáticos con trombocitopenias severas. Se debe hacer un esfuerzo y buscar un donante de plaquetas único para evitar sensibilizaciones y riesgo de exposición a infecciones si los donantes son diferentes.

Otros tratamientos de soporte, fundamentales en los pacientes con AF, van dirigidos a evitar complicaciones habituales en este tipo de enfermos<sup>42</sup>.

Es muy importante la higiene dental, evitar traumatismos y evitar inyecciones intramusculares. Cuando hay una herida en boca se debe tratar localmente con ácido épsilon-aminocaproico, 100 mg/kg/6h, oral durante 5 días tras una primera dosis de ataque de 200 mg/kg y sin sobrepasar los 24 gramos por día; o ácido tranexámico (amchafibrin), 10-15 mg/kg/8h, oral junto a la prednisona a las dosis ya comentadas. Se deben evitar siempre las drogas antiagregantes como ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos y antihistamínicos.

Los pacientes neutropénicos están a menudo asintomáticos pero se debe iniciar tratamiento antibiótico cuando la cifra de neutrófilos es menor de 500/mm<sup>3</sup>, o ante un proceso infeccioso. Los pacientes en esta situación deben de ser evaluados, se deben tomar muestras biológicas para realizar cultivos y deben ser sometidos a antibioterapia de amplio espectro hasta la recepción de los cultivos negativos o la resolución del proceso.

### Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es el único tratamiento capaz de corregir el defecto hematológico que es lo que determina el éxito en el 80% de los pacientes antes de 40 años de edad<sup>50</sup>. Con el TPH desaparece el riesgo de desarrollar posteriormente un síndrome mielodisplásico o leucemia, aunque no otro tipo de tumores malignos asociados a la evolución de la AF<sup>20</sup>.

**Trasplante alogénico.** Debido a la escasa incidencia de esta enfermedad y que sólo un 25% de los pacientes tienen donante hermano compatible sano los estudios en este campo no son muy amplios. Los primeros pacientes con AF que recibieron un TPH de un hermano HLA-idéntico fueron sometidos a un régimen de acondicionamiento similar al recibido por los pacientes afectados de aplasia medular adquirida. Los resultados fueron muy pobres con una tasa de supervivencia

inferior a la obtenida en las aplasias adquiridas, debido a una gran toxicidad en el régimen de acondicionamiento. Gluckman y col asociaron este fracaso a la inducción de una alta tasa de roturas cromosómicas en las células de estos pacientes tras haber sido expuestas a irradiación o a metabolitos de ciclofosfamida<sup>51-53</sup>. Los pacientes presentaban toxicidad severa en tejidos epiteliales y de rápida regeneración: mucositis grave 83%, cistitis 64%, esofagitis exfoliativa 20%, eritrodermia generalizada 15%, enfermedad venooclusiva hepática 15%, insuficiencia cardíaca 10%, etc. Gluckman fue el primero en administrar bajas dosis en el acondicionamiento para el TPH, 10-20 mg/kg/día de CFM y 500 (cGy) de irradiación toracoabdominal y demostró que con el 10% de la dosis utilizada para la anemia aplásica es suficiente en la AF<sup>54</sup>. Hay publicaciones con menores dosis de radioterapia; con mayores dosis de CFM sin radioterapia; con bajas dosis de CFM, bajas dosis de irradiación corporal total y globulina antitimocítica (ATG)<sup>55</sup>, etc.

En 1995 Gluckman y col analizaron los resultados del TPH alogénico en 151 pacientes afectados de AF y determinan factores de riesgo<sup>56</sup>. La supervivencia a 2 años era del 66%, una incidencia de EICH grado II-IV 42% y crónico 44% y un fracaso de injerto del 8%. El factor de riesgo más significativo para el fracaso del TPH es la edad: el 85% de los pacientes menores de 10 años sobrevive versus el 65% del total. Otros factores desfavorables son: tromboopenia severa; acondicionamiento para el TPH con CFM > 100 mg/kg; profilaxis de EICH con utilización de MTX sin ciclosporina A (CsA), no-utilización de ATG en el régimen de acondicionamiento, número de transfusiones previas mayor de 20, etc. Ello ha permitido establecer regímenes con mayor margen de seguridad y con menor EICH logrando un aumento de la supervivencia. El riesgo de desarrollar tumores sólidos posteriores al trasplante es inherente a la AF y no se relaciona con las áreas irradiadas o con la administración de agentes alquilantes<sup>20</sup>.

Actualmente el régimen de acondicionamiento más utilizado es ciclofosfamida a dosis bajas repartido en 4 días, irradiación

toracoabdominal con 400-450 cGy en dosis única, globulina antitimocítica y profilaxis de EICH con MTX + CsA<sup>57</sup>. Se utilizan también regímenes que utilizan bajas dosis de ciclofosfamida con busulfán o fludarabina sin irradiación y con buenos resultados<sup>58</sup>.

En ausencia de hermano histocompatible y conociendo que el TPH es el único tratamiento curativo de la alteración hematológica de la AF, la alternativa es el trasplante de donante no emparentado<sup>59</sup>. La indicación es la existencia de fallo medular resistente a la terapéutica convencional con andrógenos y factores de crecimiento hematopoyéticos, existencia de mielodisplasia, leucemia o alteración clonal citogenética, edad menor de 35 años y ausencia de donante histocompatible familiar. En realidad es la última y única alternativa a ofrecer. Es fundamental realizar una evaluación exhaustiva del paciente porque se pueden determinar grandes riesgos que sin contraindicarlo hacen el trasplante muy desfavorable: más edad, existencia de malformaciones extensas, 3 ó más áreas anatómicas afectadas, donante hembra, afectación de las tres líneas celulares, utilización de andrógenos antes de TPH, serología CMV positiva, etc. El trasplante está contraindicado si existe infección activa de difícil control, seropositividad para HIV, leucemia activa extramedular, tumor sólido maligno en los dos años previos o fallo orgánico severo.

La supervivencia global de TPH no relacionado es del 33%<sup>56</sup>. Los fracasos de implante primarios o secundarios del 36% y la posibilidad de experimentar una EICH grave del 34%. Existe una correlación entre fenotipo de AF, número y tipo de anomalías, y curso clínico post-trasplante. La existencia de malformaciones extensas se asocia con una supervivencia del 14 % frente al 44% de los que no las tienen. Los resultados de TPH en pacientes con SMD o LNLA son muy desesperanzadores<sup>60</sup>. Se debe intentar conseguir la remisión completa con el menor número de fármacos alquilantes y buscar regímenes de acondicionamiento diferentes.

La experiencia en trasplantes con familiares no histocompatibles totalmente

sino con diferencias en uno o varios antígenos, es más escasa.

En 1988 Gluckman y col realizan el primer TPH con sangre de cordón de hermano HLA-idéntico en Europa en un paciente con AF<sup>61</sup>, con éxito. Los resultados obtenidos con donantes no emparentados han sido poco esperanzadores, y actualmente no se considera una fuente aconsejable para el tratamiento de estos pacientes.

### Terapia génica

La terapia génica surge inicialmente como consecuencia de la necesidad de ofrecer una alternativa terapéutica a los pacientes de AF que no tiene donante histocompatible. Se encuentra en vías de investigación y es la gran esperanza del futuro. El objeto de la terapia génica en AF es el de introducir en las células del paciente al menos una copia funcional del gen afectado en el enfermo. Debido a los problemas clínicos asociados al trasplante alogénico de estos enfermos, se confía en que la terapia génica pueda constituir también el tratamiento de elección para este colectivo<sup>62</sup>.

El problema hematológico es generalmente el de mayor relevancia en esta enfermedad y ello hace que la diana ideal sea la célula madre hematopoyética, la cual posee un gran potencial de automantenimiento. Al ser la AF una enfermedad autosómica recesiva la introducción de una única copia del gen afectado puede potencialmente revertir la enfermedad. Diferentes grupos han demostrado que la inserción de los genes FANC en células de enfermos de AF facilita la corrección de la hipersensibilidad de estas células frente a la acción de los agentes citoclásticos<sup>63,64</sup>.

En el momento actual una opción terapéutica, cuando no existe pancitopenia severa, es la recolección de células madres, CD 34+, de sangre periférica para reservarlas y poder someterlas en un futuro a la modificación genética en el momento en que ello sea posible<sup>65</sup>. Si durante este tiempo el paciente sufre una transformación leucémica o síndrome mielodisplásico, estas células reservadas pueden utilizarse para reinfundirlas como un trasplante autó-

logo tras conseguir la remisión con quimioterapia.

### SEGUIMIENTO Y RECOMENDACIONES

En 1989 se fundó la Asociación *The Fanconi Anemia Research Fund, Inc.* para ayuda a los pacientes afectos de AF y sus familias así como para conseguir recursos económicos para la investigación científica. En 1993 editaron un libro sobre AF para estos pacientes y sus médicos del cual, en el año 2000 se publica la tercera edición<sup>66</sup>. En este libro se recogen las recomendaciones que a continuación vamos a describir.

A todo enfermo diagnosticado de AF que no presente fallo medular se debe realizar una hematimetría completa con recuento de reticulocitos 3 ó 4 veces al año. En el momento de la aparición de cualquier citopenia la analítica debe realizarse mensualmente para valorar el grado y la progresión de la citopenia hasta instaurarse el fallo medular. Un aspirado de médula ósea, independientemente de la afectación a este nivel, se debe realizar con periodicidad anual para definir con mayor seguridad la relación de anomalías citogenéticas y el inicio de leucemia o síndrome mielodisplásico. Una vez aparecida la alteración clonal, los aspirados medulares deben realizarse cada 3 ó 6 meses y, si el paciente está recibiendo factores estimulantes de la hematopoyesis, éstos deben suspenderse.

Desde el punto de vista endocrinológico, el seguimiento incluye el crecimiento, la detección de intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia y screening para hipotiroidismo. El crecimiento debe controlarse clínicamente y cuando la velocidad de crecimiento es menor de la esperada debe realizarse la valoración endocrinológica incluyendo un test de GH. La talla final es algo mejor que la que presenta el niño en la infancia debido al retraso de la edad ósea. Sólo cuando existe déficit de GH, no frecuente en este síndrome, se debe de tratar con hormona pero ésta debe suspenderse si aparece una alteración clonal. No está indicado el tratamiento profiláctico con GH por la alta posibilidad de desarrollar LNLA, porque la respuesta es contro-

vertida y porque no todos los pacientes van a tener una talla baja. El test de intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia debe realizarse anual o bianual, dependiendo de los valores basales obtenidos. La hiperglucemia no es indicativa de prediabetes, se debe medir el nivel de insulina, que frecuentemente es normal. Las madres de los niños con AF también deben ser estudiadas desde este punto de vista. Es aconsejable que los niños con AF lleven una dieta exenta de azúcares concentrados en dulces, zumos, etc. El screening para hipotiroidismo debe realizarse anualmente para iniciar tratamiento sustitutivo precoz.

Debido a la susceptibilidad de roturas cromosómicas, leucemias y otros cánceres es obligado dar unas pautas sobre la importancia de evitar ciertos productos químicos. El tabaco tiene benceno, formaldehído, metales pesados, partículas radiactivas, benzopirenos y radicales libres, por ello es fundamental que nadie fume delante de un paciente con AF. Así mismo, deben evitarse las pinturas, disolventes, gasolina, conservantes de la madera, etc, porque se absorben por la piel y por vía respiratoria y son potentes cancerígenos. Los pesticidas, herbicidas y otros productos utilizados en agricultura y jardinería son de alta toxicidad por lo que estos niños no deben jugar en parques o jardines recién tratados con estos productos. La gasolina es una de las mayores fuentes de exposición al benceno junto con el tabaco, por ello no debe llenarse el depósito del automóvil cerca del niño y si éste está en el coche, las ventanillas deben de estar subidas. El humo de vehículos de motor o el producido de la combustión de cualquier sustancia orgánica o inorgánica produce carcinógenos fácilmente absorbidos por el organismo, incluso no estaría indicada la alimentación con productos cocinados en hogueras o a la brasa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. FANCONI G. Familiare infantile perniziosaartige anemia. *Jahrbunch Kinder* 1927; 117: 257-261.
2. ALTER BP. Aplastic Anemia, *Pediatric Aspects*. *Oncologist* 1996; 361-366.
3. PIZZO PA. Pancitopenias constitucionales. En Nelson WE, Berhman RE, Liegman RM, Arvin AM. *Tratado de Pediatría*. 15ª Ed. McGraw Hill Interamericana, España. Madrid, 2000; 1764-1766.
4. MONDOVITS B, VERMYLEN C, BRICHARD B, CORNU G. Fanconi's Anemia and molecular biology research. *Arch Pediatr* 2001; 8: 853-860.
5. D'ANDREA A, DAHL N, GUINAN E, SHIMARUMA A. Marrow failure. *Hematology* 2002; 58-72.
6. ALTER BP. Modern review of congenital hypoplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 383-384.
7. GROMPE M, D'ANDREA A. Fanconi anemia and DNA repair. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2253-2259.
8. MEDHURST AL, HUBER PA, WAISFISZ Q, DE WINTWR JP, MATHEW CG. Direct interaction of the five known Fanconi anaemia proteins suggest a common functional pathway. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 423-429.
9. FAIVRE L, GUARDIOLA P, LEWIS C, DOKAL I, EBELL W, ZATTERALE A et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi Anemia. *European Fanconi Anemia Research Group*. *Blood* 2000; 96: 4064-4070.
10. GILLIO AP. Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi Anemia FAC gene: an International Fanconi Anemia Registry Study. *Blood* 1997; 90: 105-110.
11. AUERBACH AD. Fanconi Anemia diagnosis and the diepoxibutane (DEB) test. *Exp Hematol* 1993; 21: 731-733.
12. CERVENKA J, ARTHUR D, YASIS C. MITOMYCIN C for diagnostic differentiation of idiopathic aplastic anemia and Fanconi Anemia. *Pediatrics* 1981; 9: 555-560.
13. HANSON H, MATHEW CG, DOCHERTY Z, MACKIE OGILVIE C. Telomere shortening in Fanconi anemia demonstrated by a direct FISH approach. *Cytogenet Cell Genet* 2001; 93: 203-206.
14. CALLÉN E, SAMPER E, RAMÍREZ MJ, CREUS A, MARCOS R, ORTEGA JJ. Breaks at telomeres and TRF2-independent end fusions in Fanconi anemia Breaks at telomeres and TRF2-independent end fusions in Fanconi anemia. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 439-444.
15. FROHMAYER L, FROHMAYER D. Definition, Characteristics and Diagnosis of Fanconi Anemia. En: *FANCONI ANEMIA: A Handbook for Families and Their Physicians*. Fanconi Anemia Research Fund, Inc. Industrial Publishing, Inc. Koke Printing. Oregon. Third Ed 2000; 3-19.

16. GLANZ A, FRASSER FC. Spectrum of anomalies in Fanconi Anaemia. *J Med Genet* 1982; 19: 412-416.
17. ALTER BP, FRISSORA CL, HALPÉRIN DS, FREEDMAN MH, CHITKARA U, ALVAREZ E *et al.* Fanconi's anemia and pregnancy. *Br J Haematol* 1991; 77: 410-418.
18. WAJNRAJCH MP, GERTNER JM, HUMA Z, POPOVIC J, LIN K, VERLANDER P *et al.* Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 2001; 107: 744-754.
19. SWIFT M, SHOLMAN L, GILMOUR D. Diabetes Mellitus and the gene for Fanconi's anemia. *Science* 1972; 178: 308-310.
20. ALTER BP. Fanconi's anemia and malignancies. *Am J Hematol* 1996; 53: 99-110.
21. BUTTURINI A, GALE RP, VERLANDER PC, ALDER-BRECHER B, GILLIO AP, AUERBACH AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry Study. *Blood* 1994; 84: 1650-1655.
22. GIAMPIETRO PF, ADLER-BRECHER B, VERLANDER PC, PAVLAKIS SG, DAVIS JG, AUERBACH AD. The need of more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 1993; 91: 1116-1120.
23. CALLÉN E, SURRALLÉS J. ¿Cómo se diagnostica la enfermedad? Boletín Informativo para especialistas y familiares de pacientes. Grupo Español para el estudio y tratamiento de la anemia de Fanconi 2002; 1: 4.
24. AUERBACH AD, ROGATKO A, SCHROEDER-KURTH TM. International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxbutane sensitivity. *Blood* 1989; 391-396.
25. SEYSCHAB H, SUN Y, FRIEDL R, SHINDLER D, HOEHN H. G2 phase cell cycle disturbance as a manifestation of genetic cell damage. *Hum Genet* 1993; 92: 61-68.
26. ALTER BP, CARUSO JP, DRACHTMAN RA, UCHIDA T, VELAGALETI GV, ELGHETANY MT. Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome. *Cancer Genet Cytogenet* 2000; 117: 125-131.
27. ALTER BP, SCALISE A, MCCOMBS J, NAJFELD V. Clonal chromosomal abnormalities in Fanconi's anemia: What do they really mean? *Br J Hematol* 1993; 85: 627-630.
28. RIO P, SEGOVIA JC, HANENBERG H, CASADO JA, MARTINEZ J, GOTTSCHKE K *et al.* In vitro phenotypic correction of hematopoietic progenitors from Fanconi anemia group A knockout mice. *Blood* 2002; 100: 2032-2039.
29. PULSIPHER M, KUPFER GM, NAF D, SULIMAN A, LEE J-S, JAKOBS P *et al.* Subtyping analysis of Fanconi Anemia by immunoblotting and retroviral gene transfer. *Mol Med* 1998; 4: 468-470.
30. SHIMAMURA A, MOREAU L, D'ANDREA AD. Fanconi Anemia. En: *Gene Reviews: Genetic Diseases Online Reviews at Gene Test-GeneClinic* [database online]. February 2002. Available at <http://www.geneclinics.org>
31. SEVILLA J, MADERO L. Diagnóstico genético preimplantacional de la anemia de Fanconi. Boletín Informativo para especialistas y familiares de pacientes. Grupo Español para el estudio y tratamiento de la anemia de Fanconi 2002; 1: 10-1.
32. STROM CM, LEVIN R, STROM S, MASCIANGELO C, KULIEV A, VERLINSKY. Neonatal outcome of preimplantation genetic diagnosis by polar body removal: the first 109 infants. *Pediatrics* 2000; 106: 650-653.
33. WELSHIMER K, SWIFT M. Congenital malformations and developmental disabilities in ataxia-telangiectasia, Fanconi anemia, and xeroderma pigmentosum families. *Am J Genet* 1982; 34: 781-793.
34. ELLIS NA, GERMAN J. Molecular genetics of Bloom's syndrome. *Hum Molec Genet* 1996; 5: 1457-1463.
35. ARS E, SERRA E, GARCÍA J, KRUYER H, GAONA A, LAZARO C *et al.* Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type I. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 237-247.
36. HALL JG. Thrombocytopenia and absent radius (TAR) syndrome. *J Med Genet* 1987; 24: 79-83.
37. KHOURY MJ, CORDERO JF, GREENBERG F, JAMES LM, ERICKSON JD. A population study of the VACTERL association: evidence for its etiologic heterogeneity. *Pediatrics* 1983; 71: 15-20.
38. HURST JA, HALL CM, BARAITSER M. The Holt Oram syndrome. *J Med Genet* 1991; 28: 406-410.
39. ALLTER BP, YOUNG NS. The bone marrow failure syndromes. En: *Hematology of infancy and childhood*. Nathan DG, Oski FA, ed. Filadelfia. WB Saunders, 1993.
40. SCOGGINS RB, PRESCOTT KJ, ASHER GH, BLAYLOCK WK, BRIGHT RW. Dyskeratosis congenita with Fanconi-type anemia: investigation of immunologic and other defects. *Clin Res* 1971; 19: 409.
41. HALPERIN DS, FREEDMAN MH. Diamond-Blackfan Anemia: Etiology, Pathophysiology, and



- Treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol*; 1989;11: 380-394.
42. WAYNE R, RACKOFF MD. Treatment of bone marrow failure. En: Owen J. *Fanconi Anemia. Standards for Clinical Care*. Fanconi Anemia Research Fund, Inc. Oregon; 1999: 9-20.
  43. SHAHIDI NT, DIAMOND LK. Testosterone-induced remission in aplastic anemia. *Am J Dis Child* 1959; 98: 293-302.
  44. DIAMOND LK, SHAIDI NT. Treatment of aplastic anemia in children. *Semin Hematol* 1967; 4: 278-288.
  45. RACKOFF WR, ORAZI A, ROBINSON CA, COOPER RJ, ALTER BP, FREEDMAN MH et al. Prolonged administration of granulocyte colony-stimulating factor (Filgrastim) to patients with Fanconi anemia: a pilot study. *Blood* 1996; 88: 1588-1593.
  46. GUINAN EC, LOPEZ KD, HUHND RD, FELSER JM, NATHAN DG. Evaluation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of pancytopenia in children with Fanconi anemia. *J Pediatr* 1994; 124: 144-150.
  47. KEMAHLI S, CANATAN D, UYSAL Z, AKAR N, CIN S, ARCASOY A. GM-CSF in the treatment of Fanconi's anemia. *Br J Haematol* 1994; 87: 871-872.
  48. SCAGNI P, SARACCO P, TIMEUS F, FARINASSO L, DALL'AGLIO M, BOSA EM et al. Use of recombinant granulocyte colony-stimulating factor in Fanconi's anemia. *Haematologica* 1998; 83: 432-437.
  49. OLIVIERI NF, BRITTENHAM GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; 89: 739-761.
  50. MARTÍNEZ JA, SANZ MA, DASÍ MA, MARTY ML. Bone marrow transplantation in Fanconi's Anemia. *Sangre* 1981; 26: 380-382.
  51. GLUCKMAN E, DUTREIX J. Bone marrow transplantation for Fanconi's anemia. *Cancer Bulletin* 1985; 37: 238.
  52. GLUCKMAN E, DEVERGIE A, SCHAISON G, BUSSEL A, BERGER A, SOHIER J, BERNARD J. Bone marrow transplantation in Fanconi anemia. *Br J Hematol* 1980; 45: 557-564.
  53. GLUCKMAN E, DEVERGIE A, DUTREIX J. Radiosensitivity in Fanconi anemia: Application to the conditioning regimen for bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1983; 54: 431-440.
  54. SOCIÉ G, GLUCKMAN E, RAYNAL B, PETIT T, LANDMAN J, DEVERGIE A et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia using low dose of cyclophosphamide / thoracoabdominal irradiation as conditioning regimen: Chimerism study by the polymerase chain reaction. *Blood* 1993; 82: 2249-2256.
  55. AYAS M, SOHL H, MUSTAFA MM, AL-MAHR M, AL-FAWAZ I, AL-JEFRI A et al. Bone marrow transplantation from matched siblings in patients with Fanconi anemia utilizing low-dose cyclophosphamide, thoracoabdominal radiation and antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 139-143.
  56. GLUCKMAN E, AUERBACH AD, HOROWITZ MM, SOBOCINSKI KA, ASH RC, BORTIN MM et al. Bone marrow transplantation for Fanconi Anemia. *Blood* 1995; 86: 2856-2862.
  57. BOULAD F, GILLIO A, SMALL TN, GEORGE D, PRASAD V, TOROK-CASTANZA J et al. Stem cell transplantation for the treatment of Fanconi anemia using a fludarabine-based cytoreductive regimen and T-cell depleted related HLA-mismatcher peripheral blood stem cell grafts. *Br J Haematol* 2000; 111: 1153-1157.
  58. AYAS M, SOHL H, MUSTAFA MM, AL-MAHR M, AL-FAWAZ I, AL-JEFRI A et al. Bone marrow transplantation from matched siblings in patients with Fanconi anemia utilizing low-dose cyclophosphamide, thoracoabdominal radiation and antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 139-143.
  59. DAVIES SM, KHAN S, WAGNER JE, ARTHUR DC, AUERBACH AD, RAMSAY NK et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 43-47.
  60. MASCHAN AA, KRYZANOVSKII OI, YOURLOVA MI, SKOROBOGATOVA EV, PASHANOV ED, POTAPOVA YE et al. Intermediate-dose busulfan and cyclophosphamide as a conditioning regimen for bone marrow transplantation in a case of Fanconi anemia in Mielodysplastic transformation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 385-387.
  61. GLUCKMAN E, BROXMEYER HE, AUERBACH AD, BOYSE EA. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; 321: 1174-1178.
  62. KOHN DB. Gene therapy for genetic haematological disorders and immunodeficiencies. *J Intern Med* 2001; 249: 379-390.
  63. LIU JM, KIM S, READ EJ, FUTAKI M, DOKAL I, CARTER CS, LEITMAN SF et al. Engraftment of hematopoietic progenitor cells transduced with the Fanconi anemia group C gene (FANCC). *Hum Gene Ther* 1999; 10: 2337-2346.

M. Sagaseta de Ilurdoz *et al.*

64. SEGOVIA JC, RÍO P, BUEREN JA. Perspectivas de la terapia génica para el tratamiento de la anemia de Fanconi. Boletín Informativo para especialistas y familiares de pacientes. Grupo Español para el estudio y tratamiento de la anemia de Fanconi 2002; 1: 9-10.
65. CROOP JM, COOPER R, FERNANDEZ C, GRAVES V, KREISSMAN S, HANENBERG H et al. Mobilization and collection of peripheral blood CD34+ cells from patients with Fanconi anemia. Blood 2001; 15: 2917-2921.
66. FROHMAYER L, FROHMAYER D. A Handbook for Families and Their Physicians. Fanconi Anemia Research Fund, Inc. Industrial Publishing, Inc. Koke Printing. Oregon. Third Ed 2000.