ANEMIA CONSTITUCIONAL INFANTIL ASOCIADA CON ANOMALIAS SOMATICAS MULTIPLES

(Síndrome de Fanconi)

Por los Dres. FELIPE JIMENEZ DE ASUA y FLORENCIO ESCARDO

Presentamos un caso de síndrome de Fanconi. Nuestra observación es la octava de la literatura mundial referente a este síndrome, y la primera en la literatura médica de habla hispana.

El trabajo princeps de Fanconi (1927) se refiere a 3 hermanos, y casos familiares han sido publicados por Weil (1938), Hjorth (1940) y Dacie y Gilpin (1944). Pero también han sido referido casos, al parecer esporádicos, por Uehlinger (1929), Leenwen (1933), Weil (1938) y Estren, Suess y Dameshek, siendo la observación que vamos a exponer, la quinta de este tipo.

Lidia I. C., niña que vemos a los 11 años 4 meses y 3 días de su edad, en julio de 1947.

Antecedentes familiares. — A) Paternos: El abuelo, valenciano, falleció a los 39 años, de neumonía. La abuela, catalana, vive y es sana, tiene 82 años. El padre contrajo matrimonio en dos oportunidades: en la primera, con una mujer de 20 años, de la que tuvo 5 hijos, 4 de los cuales viven; 1 falleció al segundo día de vida, de un proceso agudo calificado como "ataque cerebral". Esta mujer falleció a los 36 años de un estado cardíaco agudo.

El segundo matrimonio se efectuó con la madre de Lidia.

B) Maternos: La bisabuela presentaba gran facilidad para la hemorragia y equimosis sub-cutánea a la presión. La abuela padecía de la misma alteración: murió en uremia a los 69 años. En edad avanzada presentó hipoacusia. El abuelo era hipertenso y murió a los 59 años de un proceso cardíaco. Existen, además, un tío con hipoacusia y 3 hipertensos. Dos tías no presentaban

alteraciones. La madre de Lidia padeció tifus, a los 20 años; desde hace 7 años es hipertensa y sufre de fuertes cefaleas: siempre ha manifestado facilidad para la producción de equimosis de la piel por la presión. En la piel tiene las mismas lesiones que su hija Lidia, a quien dió a luz a los 40 años. No se registran en la familia, ascendente o colateral, enfermedades de la sangre, bazo, hígado, anomalías congénitas.

Embarazo y parto. — No se refiere nada de anormal durante el embarazo, que fué de término: el parto se efectuó de vértice, con el solo auxilio de una partera; puerperio sin particularidades. La niña se manifestó normal, salvo las anomalías esqueléticas típicas, a las que luego nos referiremos.

Antecedentes personales. — La niña acude a la consulta por una "anemia" que le fué notada, en grado ligero, a los 4 años de edad, pero que se hizo muy intensa hace dos años, habiendo sido tratada insistentemente con diversos preparados marciales y variadas formas de hígado, de las que el hígado crudo en caldo es, según los padres, lo que la mejora relativamente. Sus progresos motores y psíquicos se efectuaron en los términos normales. Como episodios notorios sólo se registran hemorroides sangrantes en un corto período, que luego retrocedieron espontáneamente; a los 7 años un episodio de ictericia con materias fecales decoloradas y orinas teñidas, que duró 1 mes, después de lo cual, afirman los padres, que quedó más pálida. Padeció un sarampión sin incidencias a los 9 años de edad. Aparte de eso, no se registran otros episodios patológicos, sino es una facilidad de la niña para "indigestarse", expresión que los padres no aclaran mayormente. No ha tomado nunca sulfadrogas ni penicilina.

Examen clínico. — Niña de una talla de 1.29 metro y un peso de 30.300 kgrs. de peso, que corresponde a su talla, pero su desarrollo esquelético es el normal para 9 años, lo que configura un discreto retardo armónico, que confirma la observación directa.

Aspecto general. — Resaltan inmediatamente la gracilidad extrema de manos y pies, la expresión huraña y temerosa de la niña y las grandes ojeras, color pardo violáceo y la pigmentación palpebral. El tejido celular subcutáneo se acumula anormalmente en abdomen, caderas y senos; éstos son del tamaño de una naranja grande, volumen que la palpación muestra constituido exclusivamente por grasa, pues no se palpa glándula; el pezón no está desarrollado y la areola es apenas pigmentada. El acúmulo de grasa bajo la barbilla, forma una discreta papada. Piel intensamente pálida, áspera y seca; neta hipertriosis en antebrazos y a lo largo de toda la columna vertebral. Sobre toda la rodilla derecha y en el borde tibial de la pierna izquierda, hacia el tercio inferior, se destaca una serie de formaciones salientes, de color café con leche claro, implantadas sobre piel sana, con aspecto de verrugas planas, indoloras, duras y elásticas al tacto y que la madre dice han existido siempre sin variaciones. En el tercio interno del pliegue inguinal derecho y en la cara interna del muslo una zona acrómica de bordes circinados de forma irregular; sobre la cadera del mis-

En el lado, otra mancha regular de aspecto semejante. Sobre toda la piel de la espalda, en forma muy dispersa, se observan unas manchas acrómicas y otras pigmentadas color café con leche claro, de contornos regulares y de tamaños que oscilan entre el de una arveja y una moneda de cinco centavos. Sobre el borde posterior del acromion, la piel se muestra adherida a los planos profundos.

Esqueleto: Llama la atención la ausencia total del pulgar izquierdo; en el sitio de su implantación hay un esbozo cutáneo del tamaño de una lenteja; el pulgar derecho es rudimentario, pequeño, delgado, pero completo. El examen radiológico confirma estas observaciones y denota, además, que en el carpo iz-

Obesidad; ginecomastia.

quierdo falta el hueso pisiforme. Los dientes se muestran irregulares, mal implantados, con francas diastasis y maloclusión.

Aparato circulatorio: Pulso lleno, rítmico, de frecuencia muy variable, por la gran emotividad de la niña. En foco aórtico, doble soplo que cubre el tiempo de los tonos, apenas se propaga y no es audible en otro foco ni por el dorso, aun cuando la niña está agitada; el foco tricuspídeo revela un segundo tono claramente acentuado, sin clangor; demás tonos normales. Tensión arterial en posición acostada (Baumanómetro). Máxima: 14; mínima: $7\frac{1}{2}$, lo que puede considerarse discreta hipertensión para su edad y talla. Es de notar que el brazal del dispositivo para tomar la presión, dejó una neta equimosis en el sitio de su aplicación en el brazo, hecho nuevo, según la madre.

Abdomen: La palpación del abdomen muestra una pared grasa, blanda y depresible; no se palpa ni hígado ni bazo; aquél se percute en sus límites normales. La niña se queja de dolores periumbilicales frecuentes, pero el examen no revela nada anormal, habiéndose mostrado negativos varios exámenes de materias fecales, buscando parásitos.

Sistema nervioso: Sólo hay de notable reflejos patelares exageradísimos, no sólo en la amplitud y persistencia de la respuesta, sino también en la amplitud de la zona de percusión, que rebasa en mucho el tendón rotuliano para extenderse a casi todo el tercio inferior del cuádriceps. El reflejo cutáneo plantar es también exagerado. Se trata de una niña nerviosa, hiperemotiva, con un serio trastorno de conducta, de carácter francamente neuropático, lo que puede

Ausencia del pulgar derecho;
hipertrofia del pulgar izquierdo.

Deformaciones digitales.

atribuirse a la inferioridad determinada por la enfermedad y a una pésima psicopedagogía familiar, siendo la niña el centro de sus padres y de sus cuatro medio hermanos, ya adultos.

En todo lo demás, el examen es netamente negativo, siendo de notarse la falta absoluta de ganglios visibles o palpables. Dentro de la sensorialidad, debe señalarse una hipoacusia discreta, que parece haber existido desde siempre.

El examen radiográfico de tórax muestra en telerradiografía agrandamiento universal del corazón con pronunciado arco derecho; la radiografía de cráneo sin particularidades ni en la tabla ósea ni en la forma y tamaño de la silla turca. Las de manos objetivan la total ausencia del pulgar izquierdo, y muestra en el carpo de ese lado sólo 6 núcleos de osificación (lo normal a los 11 años es 8); en el lado derecho se observa el pulgar rudimentario y los 8 núcleos de osificación.

Exámenes de sangre. — La enferma aporta, cuando viene a ser atendida por nosotros, numerosos informes de análisis de sangre, que nos ilustran acerca de la evolución del proceso y que extractamos a continuación:

19-II-41: glóbulos rojos, 3.700.000; Hb., 10.80 grs.; V. G., 0.86; ausencia de alteraciones cualitativas; glóbulos blancos, 6.400; Neutróf., 35 (2.240); Eosin., 1 (64); Linf., 62 (3.968); Mon., 2 (128).

6-XII-45: glóbulos rojos, 1.800.000; Hb., 5.5 grs.; V. G., 0.91; ligera anisocitosis; glóbulos blancos, 4.000; Neutróf., 28 (1.120); Eosin., 3 (120); Linf., 61 (2.440); Monoc., 6 (240).

6-XII-45: glóbulos rojos, 2.400.000; Hb., 6 grs.; V. G., 0.75; glóbulos blancos, 4.000; Neutróf., 31 (1.240); Eosin., 3 (120); Linf., 60 (2.400); Mon., 6 (240).

(Telerradiografía). Aumento global de la sombra cardiaca, exageración del arco derecho.

20-I-46: glóbulos rojos, 1.700.000; Hb., 5.25; V. G., 0.82; glóbulos blancos, 4.000; Neutr., 24 (1.680); Eosin., 2 (80); Linf., 46 (1.840); Mon., 10 (400).

7-III-46: glóbulos rojos, 1.400.000; Hb., 4.10; V. G., 1; anisocitosis, poiquilocitosis; volumen corpuscular medio, 1 ó 2 p.³; reticulocitosis, 1.20 o/co; resistencia globular, 4.4-3.6 o/co.

12-V-46: glóbulos rojos, 1.800.000; Hb., 6; V. G., 1; glóbulos blancos, 4.000.

18-III-47: glóbulos rojos, 2.000.000; Hb., 8; V. G., 1.02; glóbulos blancos, 4.000.

Cuando la enfermita es examinada por nosotros el día 28 de agosto de 1947, resulta imposible convencer a los padres para que se presten a cooperar y tenemos que conformarnos con un estudio de extensión sanguínea suficientemente demostrativo, para que, en unión de los datos mencionados, pueda establecerse el diagnóstico. En dichas extensiones se aprecia una anemia intensa, con anisocitosis preferentemente macrocítica, poiquilocitos y ausencia de policromatofilia y de formas nucleadas de la serie roja. Leucocitos disminuidos en número con la siguiente fórmula: Neutróf. núcleo en bastón, 2 %; Neutróf. núcleo segmentado, 46 %; Eosin., 4 %; Linfoc., 42.5 %; Monoc., 5.5 %; plaquetas muy disminuidas en número (aproximadamente 30,000) y con escasa tendencia a la aglutinación.

Se prescribe ácido fólico a la dosis de 25 mgrs. diarios por vía oral, tratamiento que se prolonga todo el mes de agosto, sin resultado alguno, como lo demuestra el examen realizado el 3 de setiembre de 1947, en el que se observa una disminución del número de glóbulos rojos con respecto al análisis anterior (1.850.000).

Otros exámenes de laboratorio. — La reacción de Wassermann en ambos padres es negativa, y también lo es la reacción de Kline, practicada en la enfermita.

Los exámenes de orina no muestran anormalidad alguna, no encontrándose urobilina.

En un análisis de materia fecal, practicado el 23 de enero de 1945, se encontró ameba coli, pero el examen realizado un año más tarde fué negativo.

Comentarios.

Si comparamos las características encontradas en nuestra enferma con las observadas en los casos publicados con el nombre de síndrome de Fanconi, queda establecido, sin lugar a dudas, nuestro diagnóstico. Examinemos tales características.

1º Detención del desarrollo, pues su crecimiento corresponde a un par de años menos de los que tiene la enferma, tal como se observó en los casos de Fanconi, Leewen, segundo caso de Dacie y Gilpen y caso de Estren, Suess y Dameshek.

2º Alteraciones óseas (ausencia del pulgar izquierdo, hipoplasia del pulgar derecho y falta de un núcleo de osificación del mismo lado), tal como se observó en los casos de Uehlinger (ausencia del pulgar izquierdo e hipoplasia del derecho), Leeuwen (ausencia del primer metacarpiano), Hjorth (ausencia del calcáneo y pie zambo en un enfermo del sexo masculino, luxación congénita de la cadera en su enfermo del sexo femenino), Estren, Suess y Dameshek (ausen-

No se observan alteraciones del diploe ni del perfil de la silla turca.

Ausencia de un núcleo metacarpiano en la mano derecha.

cía del pulgar derecho y atrofia del izquierdo, acortamiento del cúbito y radio derecho, falta de puntos de osificación en el carpo).

3º Hiperreflexia (patelar y del cutáneo plantar) observada también en los casos de Fanconi y Uehlinger.

4º Hipoacusia, encontrada también en los casos de Uehlinger y Estren y colaboradores.

5º Alteraciones del tamaño del corazón (aumento global, doble soplo cardíaco, que podría ser considerado como anémico, y acentuación del segundo tono pulmonar), semejantes a las encontradas en el caso de Estren, Suess y Dameshek.

6º Alteraciones de la pigmentación cutánea, síntoma muy constante, que ha sido mencionado por Fanconi, Uehlinger, Leeuwen, Weil, Dacie y Gilpin y Estren; Suess y Dameshek.

7º Trastorno del sistema endócrino (ginecomastia y obesidad tipo genital, abdomen, caderas, sobabarra). En los enfermos del sexo masculino mencionados en la bibliografía (que en total suman 10), se hace notar la hipoplasia testicular, con o sin ectopia, en los casos de Fanconi, Uehlinger, Leeuwen, Weil y Hjorth, teniendo el segundo enfermo de Weil el aspecto de los adiposo-genitales. En los enfermos del sexo femenino (que en total suman 5), Weil y Estren y sus colaboradores describen también el mismo aspecto de obesidad genital que encontramos en nuestra enferma. Los exámenes radiográficos no nos permiten afirmar que en la niña por nosotros observada existan alteraciones hipofisarias, ya que la silla turca es normal, a diferencia del segundo caso de Weil, donde pudo encontrarse empequeñecimiento de dicha formación ósea. En alguno de los casos de Fanconi, en uno de Hjorth y en uno de Dacie y Gilpin, el timo se hallaba atrofiado o con un marcado grado de hipoplasia.

8º No ha podido establecerse en nuestra enferma la existencia de malformaciones o ausencia de otros órganos, como pudo observarse en los casos de Uehlinger (ausencia del riñón, del uréter y de la vesícula seminal derechos), Leeuwen (ausencia de un riñón) y Dacie y Gilpin (riñones fundidos en herradura).

9º Anemia macrocítica con tendencia a la hipercromia, de tipo arregenerativo, refractaria a los tratamientos con hígado, hierro y ácido fólico; leucopenia neutrófila; plaquetopenia, que no ha llegado a manifestarse en una diatesis he-

morragica. La prueba de Rumpel, practicada casualmente al determinarse la presión sanguínea, es débilmente positiva. En consecuencia, sin necesidad de recurrir a la punción medular, que la familia no hubiera consentido, puede afirmarse la existencia de una hipoplasia de la médula ósea.

En los casos descritos por otros autores, se encuentran esos mismos caracteres, si bien ha podido observarse, en todos los enfermos, manifestaciones hemorrágicas más o menos marcadas y discretos signos de regeneración globular (ligera eritroblastemia, moderada policromatofilia, reticulocitosis más o menos marcada) que estaban ausentes en nuestra enferma. De todos modos, y por lo que se refiere a los casos mencionados en la bibliografía, la ausencia de signos de aumentada destrucción hemática (bilirrubinemia dentro de los límites normales, según comprobaron Fanconi, Uehlinger, Dacie y Gilpin; ausencia de uribilinuria) y sobre todo, el examen de la médula ósea, bien en la autopsia (Fanconi), Uehlinger, Leeuwen, Hjoorth, primer caso de Dacie y Gilpin), o bien, por punción (Weil, Estren, Suess y Dameshek) mostraron que la causa de la anemia es una hipoplasia medular, hallándose escasos focos eritropoiéticos en el seno de una médula amarilla o grasa. En estos focos, salvo la afirmación de Fanconi y de Weil, que dicen haber encontrado megaloblastos, la hemopoiesis se producía normalmente; es decir, empleando las palabras de Leeuwen, la médula sería normal cualitativamente, pero cuantitativamente escasa, y así se explicaría el hecho de que, en algunos casos, por el esfuerzo de compensación de los islotes activos, pasaran a la sangre glóbulos rojos no plenamente maduros.

Por tratarse de la alteración principal, creemos de interés agregar algunas palabras acerca de la naturaleza de esta anemia. Ya Fanconi, teniendo presente los caracteres particulares de la anemia de los casos por él descritos, habla de una anemia perniciosiforme, en la que el componente hemolítico estaría en un segundo plano con respecto al componente mielotóxico; y Naegeli, que fué llamado para dar su opinión en uno de los casos examinados por Fanconi, piensa en "una anemia perniciosiforme puramente constitucional", todavía no descrita. Las observaciones posteriores, al confirmar la ausencia de signos de destrucción (1), la falta de anaclorhi-

(1) La hemosiderosis, alteración histoquímica generalmente interpretada como un signo de hemolisis intraorgánica, ha sido encontrada bien en el hígado (Fanconi, Leeuwe), bien en el bazo (Uehlinger, Dacie y Gilpin), pero en

dria en todos los casos en que se practicó el examen del jugo gástrico, y el carácter refractario al tratamiento hepático, permitieron descartar el parentesco con la anemia perniciosa, y quedaría por discutir si la hipoplasia medular es secundaria a la alteración endócrina, o si se halla en el mismo plano que las restantes alteraciones hipoplásicas, en cuyo caso sería posible decir con Leeuwen, que se trataría de una malformación medular congénita. En contra de la primera hipótesis, podríamos argüir que, precisamente como subrayó la escuela vienesa en la primera década de este siglo, la base endócrina de muchas hemopatías hay que buscarla en el estado tímico-linfático, mientras que en el proceso que ahora estudiamos se ha observado, en algunos casos, todo lo contrario, atrofia del timo. En cambio, como argumento favorable podría recordarse que la anemia se manifiesta algo tardíamente (entre los 5 y los 12 años), para ser una alteración primitiva constitucional. Sin embargo, sería posible que la enfermedad pase por un período de latencia y se desarrolle, como dice Uehlinger, en el momento en que el crecimiento impone sus exigencias a una médula cuantitativamente insuficiente. Por otra parte, podría atribuirse carácter desencadenante a ciertos episodios que en algunos casos parecen iniciar el curso de la enfermedad. En los casos de Fanconi, estados febriles intercurrentes; en el de Uehlinger, una hemorragia del cuero cabelludo, por herida; en el de Leeuwen, una enteritis; en dos de Weill, estados febriles indeterminados y en el tercero gripe con bronconeumonía; en el de Estren, Suess y Dameshek, infecciones repetidas sangrantes y por sulfamidas, y en el nuestro, hemorroides sangrantes y un episodio de ictericia catarral. Tales procesos, al imponer un esfuerzo a la función medular, vendrían a perturbar el precario equilibrio mantenido desde el nacimiento.

Otro punto sobre el que nos parece necesario insistir, es la posible intervención del factor hemolítico. Aunque, como hemos dicho, los caracteres de la anemia corresponden a una hipoplasia medular, y se niega todo papel al factor hemolítico, recordamos que uno de los casos de Fanconi, según dice este autor, murió a los seis días de una transfusión de sangre (receptor y dador grupo A), después de una fuerte crisis

estos casos ningún autor la interpreta como signo de aumentada destrucción hemática, y se la cree debida a una defectuosa elaboración (Fanconi) o, lo que es muy verosímil, a las transfusiones repetidas y a la medicación marcial, de que se ha hecho profuso empleo en esta enfermedad.

hemolítica, accidente que sólo es frecuente en las anemias de carácter hemolítico, y que en el segundo caso de Dacie y Gilpin, también grupo A y Rh positivo, se observó una crisis hemolítica con ictericia después de la transfusión con sangre compatible estudiada con las pruebas de la aglutinación cruzada. En este enfermo se observó también una particularidad no mencionada en ningún otro caso, autohemolisis del tipo característico de la llamada hemoglobinuria nocturna, si bien en el enfermito de Dacie y Gilpin no llegó a manifestarse el cuadro de esta enfermedad. Además, aunque en este caso la primera punción medular reveló hipoplasia, la realizada años más tarde demostró una marcada actividad. Indicaremos también que en la sangre periférica, los autores citados dicen haber encontrado glóbulos en "target", y esta alteración globular nos recuerda inmediatamente la llamada anemia del mediterráneo, o enfermedad de Cooley, proceso que tiene de común con el que ahora nos ocupa, el carácter familiar y las alteraciones óseas, si bien en la enfermedad de Cooley son de otro tipo y se reducen a modificaciones de la estructura. Por otra parte, en la anemia del mediterráneo es muy característica la marcada reacción eritroblástica periférica, que en el síndrome de Fanconi es moderada, y ciertos signos (índice icterico moderadamente aumentado, reacción de van den Bergh indirecta positiva urobilinuria) hablan de la intervención del componente hemolítico, aunque, como dice Wintrobe, la inclusión de la enfermedad de Cooley entre las anemias hemolíticas es más conveniente que satisfactoria.

Hemos querido hacer estas reflexiones para mostrar que en las enfermedades de tipo constitucional, los procesos patológicos, que en sus formas características pueden parecer totalmente diferentes, están ligados por formas de transición. A este respecto recordaremos un caso visto por uno de nosotros (F. Jiménez de Asúa y C. Lóizaga) de un niño de 7 años, hijo de padres argentinos de origen español, con 2 hermanos sanos. Entre los antecedentes hereditarios tiene importancia el hecho de que la abuela materna sufre una enfermedad mental. Teniendo el niño 3 años, pudo observarse que el desarrollo mental se hallaba gravemente alterado, aunque no hace al caso discutir los diferentes diagnósticos psiquiátricos que han sido establecidos. Cráneo voluminoso y tez muy blanca. Dos años antes pudo comprobarse cierto grado de anemia. Cuando fué observado por uno de nosotros, el examen sanguíneo dió el siguiente resultado:

2-XII-46: glóbulos rojos, 3.100.000; Hb., 6.50 grs.; V. G., 0.70; anisocitosis, poiquilocitosis, policromatofilia, eritroblastos ortocromáticos, 250 x mmc.; L., 9.600; Neutróf., 48 %; Eosín., 2.5 %; Basóf., 1.5 %; Linf., 34 %; Monoc., 14 %; plaquetas normales; reacción de Wassermann negativa.

En el examen somático no se encontraron malformaciones óseas y en las radiografías se comprobó que la estructura de los huesos era normal. Sin ser obeso, el niño presentaba formas demasiado redondeadas para su edad y pudo comprobarse una marcada **hipoplasia testicular**.

La madre, inconsolable por las alteraciones mentales de su hijo, consultó a otros médicos, quienes encontraron alteraciones hemáticas semejantes, aunque ya no existía eritroblastemia. La reticulocitosis era muy elevada y la resistencia globular mínima estaba disminuída. La reacción de Van den Bergh indirecta era positiva y la punción medular mostró una moderada reacción de tipo eritroblástico. Teniendo en cuenta el carácter de la anemia, un distinguido hematólogo, al pasar revista a los posibles diagnósticos que podían establecerse, desechó que pudiera tratarse de un síndrome de Fanconi.

El día 27-V-47 la enferma volvió a consultar con uno de nosotros, y los exámenes practicados revelaron alteraciones hemáticas semejantes a las halladas en el primer examen, si bien no se hallaron eritroblastos en la sangre circulante.

En suma, se trata de un niño con taras psicopáticas hereditarias, un cuadro de insuficiencia genital y moderado grado de anemia, donde el componente hemolítico predominaba sobre el componente eritropoyético.

10. El carácter familiar fué señalado ya por Fanconi, pues se trataba de tres hermanos varones. También presentaron el mismo carácter familiar los casos de Weil (2 hermanos varones), Hjorth (2 hermanos de diferente sexo), y Gilpin y Dacie (2 hermanos varones y 1 niña prima de los 2 enfermos, tanto por parte de padre como madre), pero el carácter esporádico de los otros 5 casos restantes sería, al menos en la mayor parte de ellos, discutible.

En efecto, en la observación de Uehlinger sólo se trataba de 2 hermanos, uno sano y otro enfermo; en la de Leeuwen no se hace mención alguna de la familia; en la de Weil, el único hermano murió de un accidente en edad demasiado temprana (4 años) para que pudiera manifestarse

abiertamente la enfermedad; en fin, en la de Estren, Suess y Dameshek y en la nuestra, se trataba de hijas únicas.

El hecho de que en general no pueda hablarse de casos esporádicos, invalida el argumento de Estren, Suess y Dameshek de que las infecciones padecidas durante los primeros meses de la gestación (en el caso de dichos autores la madre había sufrido otitis media y mastoiditis en el tercer mes del embarazo) pudiera ser la causa de las anomalías constitucionales, y es necesario dirigir preferente atención a la herencia. Ciertamente que por tratarse de una enfermedad, casi siempre mortal, como luego veremos, no ha sido posible seguirla en varias generaciones, como en otras enfermedades hereditarias, pero parece que ciertas combinaciones génicas podrían condicionar su aparición. A este respecto es muy instructiva la observación de Gilpin y Dacie. Se trataba de 2 enfermos con equipo génico de igual procedencia, pues tanto los padres como las madres de los enfermos (2 niños de un matrimonio y 1 niña de otro) eran hermanos.

Si la enfermedad como tal no se encuentra en los antecedentes hereditarios de los enfermos, quizá por su carácter casi siempre fatal, es posible descubrir entre los ascendientes y colaterales de los enfermos, alteraciones hemáticas o de otro tipo que nos aseguran el carácter hereditario.

En la familia estudiada por Fanconi, la abuela materna padecía gingivorragias, una hermana de la madre epistaxis frecuentes, un hermano de la madre tuvo una hematuria (¿hemoglobinuria?) después de un baño frío, y la misma madre tenía menstruaciones muy profusas. Por otra parte, el padre presentaba una ligera anemia normocrómica y linfocitosis. Tanto los padres como un hermano varón sano, tenían Rumpel débilmente positivo, y la hermanita menor de 16 meses, ligera anemia clorótica.

En el caso supuesto esporádico de Weil, de sexo femenino, la abuela paterna padeció de niña, anemia y púrpura; el padre murió de una hemorragia meníngea a los 35 años y la madre fué anémica en su juventud. En cuanto a nuestro caso, la madre y la bisabuela materna presentaron discretos signos de diatesis hemorrágica (facilidad para las equimosis).

La herencia se señala también para otras alteraciones que componen el síndrome de Fanconi. Así, en la familia observada por Hjorth, dos primos paternos presentaban malformaciones óseas, y un primo materno falta del pulgar, y, en

nuestro caso, la hipoacusia se observaba también en la abuela de la enferma, la madre y un tío materno de la misma. Siendo la del padre unilateral y tardía, puede considerarse como agente de sumación de efecto genético sobre la enferma.

En un primer examen se está tentado a pensar en una herencia ligada al sexo, debido a la indudable preferencia por el sexo masculino. En efecto, en la familia estudiada por Fanconi, compuesta de 4 niños y 1 niña, los atacados eran 3 varones; en la familia examinada por Weil, compuesta de 4 niños y 1 niña, los atacados eran 2 varones; y en la familia vista por Dacie y Gilpin, compuesta de 2 niños y 3 niñas, los atacados eran los 2 varones. Pero la existencia de 5 casos del sexo femenino (enferma de Hjorth, con 1 hermano también enfermo; enferma de Dacie y Gilpin, con 2 primos enfermos, y los casos aparentemente esporádicos de Weil, Estren, Suess y Dameshek y el nuestro) invalida esta suposición.

Sería demasiado aventurado emitir una opinión decisiva acerca del carácter de la herencia que, como puede apreciarse, se exterioriza no por disfunciones, hiperfunciones o hipofunciones combinadas, sino por fenómenos de aplasia (ausencia o atrofia de órganos, de huesos, etc.) o de hipoplasia (genital, medular, etc.); pero teniendo en cuenta que la tara suele aparecer en ambas ramas (casos de Fanconi, de Weil, de Hjorth y quizá en el de Gilpin y Dacie), y que es frecuente hallar hermanos indemnes en las familias de los atacados, podría sugerirse la hipótesis de que la herencia es recesiva, y que se precisaría, para que se manifestase, la existencia en doble dosis de genes alterados.

Evolución.

De los 15 casos publicados, incluyendo el nuestro, 11 murieron después de una evolución que osciló entre algunos meses (1 caso de Fanconi, 1 de Weil) y 4 ó 5 años (primer caso de Dacie y Gilpin, caso de Leeuwen), presentando algunos enfermos ciertas remisiones temporales, pero sin que obedieran francamente a los tratamientos empleados. Si se excluyen las enfermas de Estren, Suess y Dameshek y la nuestra, por ser breve el tiempo de observación, y no esbozarse durante ella franca mejoría, quedan por examinar tan sólo 2 casos.

En el segundo caso de Weil, que presentaba un síndrome hipofisogenital sin malformaciones, la observación se pro-

longó hasta los 15 años. El síndrome endocrino mejoró notablemente al iniciarse la pubertad y merced al tratamiento instituido. La anemia se hizo moderada (3.000.000 de glóbulos, con valor globular 1.06) y la punción medular, que al principio de la evolución reveló marcada hipoplasia, mostró un grado notable de actividad. A pesar de mantenerse la leucopenia y la plaquetopenia, el autor confiaba en la curación, de no intervenir factores intercurrentes.

En el segundo caso de Dacie y Gilpin, que vivía después de 10 años de comenzada la observación, no existía otra anomalía que un escaso crecimiento desde que se inició la anemia (comienzo tardío a los 12 años) y alteraciones de la pigmentación. Este caso presentó, en el curso de la evolución, violentos dolores abdominales que hicieron sospechar una estrangulación intestinal, y en el momento de la operación se encontró un bazo aumentado de volumen, por lo cual se practicó la esplenectomía. Si se exceptúa el carácter familiar (el hermano murió con un cuadro de síndrome de Fanconi y tenía malformaciones), este enfermo se separa bastante de los restantes conocidos, pues presentaba características de que ya antes nos hemos ocupado (crisis hemolíticas después de la transfusión, autohemólisis de tipo particular).

En una palabra, en los 2 casos en que puede hablarse de supervivencia, el cuadro era incompleto, y la viabilidad de los enfermos no se hallaba comprometida como en los casos con francas malformaciones.

Tratamiento.

Está perfectamente demostrado el carácter refractario de la enfermedad a los tratamientos que son eficaces en otras hemopatías (hierro, hígado, ácido fólico).

Las transfusiones han sido usadas prácticamente en todos los casos, y, como es natural, han contribuido a producir mejoras temporales, pero sólo temporales.

Quizá tengan una base más fundada los tratamientos dirigidos a modificar la constitución endócrina, y, en el caso de Weil, es posible que la terapéutica a base de extracto tímico y testicular, al modificar el terreno, contribuyera a mejorar la hemopatía. Pensamos ensayarlo en nuestro caso.

Finalmente, la esplenectomía, operación a la que recurre el hematólogo cuando no tiene otra arma con qué luchar, ha sido practicada en 3 casos. Aunque realmente no se apoya

en otra base teórica que en la de desembarazar al organismo de la posible actividad frenadora que podría ejercer normalmente el bazo sobre la médula ósea (Hirschfeld, Jiménez de Acuña) no es menos cierto que en estos 3 casos produjo efecto favorable. El enfermo de Leeuwen fué el de más larga supervivencia entre los casos mortales. La operación se practicó a los dos años de iniciado el proceso, y el niño murió 3 años después de la operación.

El caso de Dacie y Gilpin es uno de los 2 supervivientes, pero la supervivencia no debe atribuirse puramente a la esplenectomía, por las razones ya dadas al ocuparnos de la evolución.

Finalmente, en el caso de Estren, Suess y Dameshek, la operación se practicó estando la enfermedad muy evolucionada, y durante los 2 meses que transcurrieron entre la esplenectomía y la publicación del caso, puede decirse como dato favorable, que no fué necesario practicar con tanta frecuencia las transfusiones. De todos modos, se trata de un plazo muy breve para obtener conclusiones definitivas.

Si en nuestro caso no se obtuviera una sustancial mejoría con el tratamiento dirigido a modificar el terreno endocrino, propendríamos la operación como último recurso.

Bibliografía.

- FANCONI, G. — Familiare infantile perniziosaartige Anämie (pernizioses Blutbild und Constitution). *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1927, 117: 257.
- UEHLINGER, E. — Konstitutionelle infantile (perniziosaartige) Anämie. *Klin. Woch.* 1929, 8: 1501.
- van LEEUWEN, H. C. — Ein Fall von Konstitutionelle "infantiler perniziosa" ähnlicher Anämie (Fanconi). *Folia Haemat.* 1933, 49: 434.
- WEIL, E. — Myelose aplastique infantile familiale avec malformations et troubles endocriniens. Contribution a l'étude du syndrome de Fanconi. *Sang* 1938, 12: 369.
- HJORTH, P. — Two cases of constitutional anemia in children. *Nord. Med. (Hospitalstid)* 1940, 7: 1313. cit. por Dacie y Gilpin.
- DACIE, J. V. and GILPIN, A. — Refractory anemia (Fanconi type). Its incidence in three members of one family, with in one case a relationship to chronic haemolytic anemia with nocturnal haemoglobinuria (Marchiafava-Micheli) disease or nocturnal haemoglobinuria. *Arch. of Dis. of Childhood* 1944, 19: 155.
- ESTREN, S.; SUESS, I. F. and DAMESHEK, W. — Congenital hypoplastic anemia associated with multiple developmental defects (Fanconi syndrome). *Blood* 1947, 2: 85.