Diagnóstico Diferencial de Síndromes de Hipoplasia Medular Asociada a Malformación de Extremidades

Bianca Curotto L.; M. Angélica Alliende R. e Yves Lacassie S.⁽¹⁾

Current Differential Diagnosis of Syndromes of Bone Marrow Hypoplasia Associated to Limb Malformation

We describe two sibs with typical Fanconi Pancytopenia (F.A.); a newborn with Trombocytopenia and Absent Radius (T.A.R.) who died soon after birth, and an infant with absent radii and thumbs and transient trombocytopenia present at birth. In this patient the finding of 10% of mitosis with chromosomal fractures and gaps would establish an unusually early diagnosis of F.A.

The current knowledge about F.A., T.A.R. and Aase syndrome as well the differential diagnosis between these syndromes of marrow hypoplasia associated to limbs malformations are reviewed. The basic clues for the diagnosis of these uncommon disorders are stressed.

En la actualidad existen tres síndromes en que se asocia disfunción medular con malformación de extremidades, específicamente defectos radiales. Estos síndromes son la Pancitopenia o Anemia de Fanconi (AF), el Síndrome de Trombocitopenia con Ausencia de Radios (TAR) y el Síndrome de Aase. El establecer un diagnóstico preciso entre estos síndromes, además de tener importancia para el consejo genético, es fundamental para establecer el pronóstico y expectativas de vida de estos pacientes.

Anemia de Fanconi: Este síndrome fue descrito por Fanconi en 1927, en 3 hermanos (5, 6 y 7 años), en los que se encontró fallas en la médula ósea asociada a múltiples malformaciones congénitas (1). Las manifestaciones más importantes de la AF son pancitopenia, retraso del crecimiento, pigmentación de la piel, defectos congénitos, especialmente del pulgar y radio y malformaciones renales. Microcefalia, hipogenitalismo, retraso mental y múltiples otras alteraciones son menos frecuentes (2, 3).

Schroeder et al., en 1964, demostraron la existencia de fragilidad cromosómica en linfocitos de estos pacientes (4). En 1971, este mismo grupo describió que los cambios cromosómicos constituyen un hallazgo consistente y están presentes cuando comienza a aparecer la falla en la médula (5).

La alteración de la transformación de fibroblastos por el virus oncogénico SV 40, manifestada por roturas cromosómicas espontáneas en cultivos de tejidos de estos pacientes (6), es de interés, ya que sujetos con A.F. tienen un riesgo aumentado de desarrollar leucemia (3.3%) (3, 7-9). La alteración en la transformación de fibroblastos también se ha descrito en los padres (8). Los hombres heterocigotos (portadores) para la AF tendrían también un riesgo mayor que la población general (3-4 veces) para desarrollar tumores malignos (10). La presencia de malformaciones, pancitopenia, neutropenia y leucemia en algunos parientes aparentemente sanos se ha interpretado como manifestaciones de heterocigocidad (11). Estudios recientes demuestran la factibilidad de realizar diagnóstico prenatal para esta afección, utilizando un carcinógeno (diepoxibutano (DEB)), que induce roturas cromosómicas. Esta técnica permitiría, además, detectar los heterocigotos (12, 13).

¹ Unidad de Genética, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.

Síndrome de Trombocitopenia con Ausencia de Radios (T.A.R.)

Este síndrome fue descrito en 1956 y 1959 como una entidad distinta de la AF, en pacientes con trombocitopenia, sin compromiso de la serie roja, de inicio en los primeros meses de vida (14, 16). En esta afección los cromosomas son normales (15). Diversas publicaciones han establecido su herencia autosómica recesiva y contribuido a delinear este síndrome (2, 16, 17).

Las características clínicas son trombocitopenia hipomegacariocítica congénita, reacciones leucemoides frecuentes (habría sólo un paciente con leucemia) y/o eosinofilia en los niños, anemia desproporcionada al sangramiento; ausencia o hipoplasia del radio, habitualmente bilateral, frecuentemente asociada con hipoplasia o ausencia del cúbito y defectos en las manos, pero siempre con pulgares presentes. También han sido descritas alteraciones en las extremidades inferiores; cardiopatía congénita, comúnmente tetralogía de

Fallot, y otras múltiples malformaciones menos frecuentes (2). Cerca de un 40% de estos pacientes fallece en la infancia, generalmente a consecuencia de hemorragias. A pesar de la respuesta inconsistente a los corticoides, es importante su tratamiento, ya que el trastorno hematológico mejora al avanzar la edad (2, 16).

Síndrome de Aase

En 1969, Aase y Smith describieron un nuevo síndrome en 2 hermanos con anemia hipoplásica y pulgares trifalángicos (18). Otras publicaciones han contribuido a su delineación (19, 20). Sus principales características son: anemia hipoplásica, similar a la de Black-Diamond, de inicio temprano; ausencia o disminución significativa de leucocitos o plaquetas, y pulgares trifalángicos, ubicados en el mismo plano que los otros dedos. Si bien hay algunos pacientes descritos con ciertas características presentes en la AF (19, 20), en el S. de Aase no hay roturas cromosómicas y existe una buena

Figura 1

respuesta de la anemia al tratamiento con corticoides (17).

El tipo de herencia aún no ha sido claramente definido. Se han sugerido diversos patrones hereditarios (18, 19, 20). Su descripción inicial solamente en hombres, con posibles manifestaciones de heterocigocidad en una portadora, sugirió una herencia recesiva ligada al sexo (2). Sin embargo, la descripción de dos mujeres afectadas (21, 22) hace que esté considerada como afección recesiva en el catálogo de McKusick (20560) (23).

CASOS CLINICOS

Caso 1:

Paciente referido para estudio genético a los 9 años 9 meses. Segundo hijo de padres aparentemente sanos, no consanguíneos. Producto de un embarazo normal, salvo el antecedente de retraso del crecimiento intrauterino. Al nacer se diagnosticó un niño PEG (P: 2400 gr - 40 semanas) con polidactilia preaxial, operada en el período de RN y facie especial, planteándose la posibilidad de un cuadro genético. El único problema en su niñez fue retraso del crecimiento atribuido a su problema genético. El hallazgo de trombocitopenia recibió mayor atención sólo a los 9 años 9 meses, cuando a raíz de un sarampión, recibió inyecciones seguidas de hemorragias locales, epistaxis y úlceras labiales a repetición. El hemograma reveló pancitopenia, por lo que fue referido a nuestra unidad para estudio de un posible Síndrome de Falconi.

El examen clínico demostró retraso del crecimiento (entre percentiles 3 y 10); circunferencia craneana entre p. 10 y 25; facie especial dada por epicanto, tendencia al hipotelorismo (distancia

entre cantos internos < 3%, cantos externos 25% e interpupilar 3-25%) y boca pequeña; mala implantación de pulgares, vestigio de polidactilia preaxial proximal operada (Fig. 1); leve mesobraquidactilia de meñiques; pies pequeños (< 3%); ligera asimetría corporal, y dermatoglifos caracterizados por alto porcentaje de círculos, recuento total de líneas digitales alto (202), trirradios axiales intermedios; alteración del surco del pulgar y tendencia a surco simiano I a izquierda.

La historia familiar reveló el antecedente de una hermana menor con características similares (Caso 2).

Caso 2:

Paciente de sexo femenino de 5 años 10 meses de edad, con boca muy pequeña, manchas pigmentarias en el tronco, ausencia del pulgar derecho con zonas tenares de escaso desarrollo. Un pulgar rudimentario en la mano derecha había sido operado en PRN (Fig. 1). En los dermatoglifos destacaba asimetría de dibujos digitales con un recuento de líneas (RTL 87), presillas radiales en ambos índices y en el dedo medio izquierdo, trirradios axiales intermedio a izquierda y distal a derecha, líneas principales transversales y alteración de los surcos de flexión palmares.

El estudio hematológico reveló una pancitopenia aún más severa que en su hermano.

Análisis Cromosómico:

El análisis cromosómico de los hermanos confirmó el diagnóstico de AF al encontrarse numerosas anomalías cromosómicas (Tabla 1 y Fig. 2).

Tabla 1
Análisis Cromosómico

	Caso 1	Caso 2	Padre	Madre	Controles* x̄ (N = 4)	Caso 4
Porcentajes de Mitosis con Anomalías Cromosómicas	30.21	60.29	3.8	8.2	2.75	9.85
Número Mitosis Analizadas	96	103	53	76	400	71
GAPS	13	26	-	2	10	3
Fracturas de Cromátides	4	9	-	-	1	4
Fragmentos	4	17	2	4	-	-
Anillos	2	2	-	-	-	-
Dicéntricos	4	5	-	-	-	-
Intercambios de Cromátides	2	4	-	-	-	-

*Se analizaron 100 mitosis en cada control.

Fig. 2 Alteraciones cromosómicas casos: 1 (A-G), 2 (H-K), 4 (L).

Estudio Familiar:

La búsqueda dirigida de antecedentes familiares demostró una historia de hemorragias severas postoperatorias en la madre, la que recientemente había sido operada por un cáncer cérvico-uterino. Al examen físico, ambos padres presentaban una talla sobre el percentil 90 y tenían 2 presillas radiales en mano izquierda (índice y medio en la madre e índice y anular en el padre), además de líneas principales transversales y trirradiales axiales intermedios. La facie del padre era llamativa por hipotelorismo (ip 50 mm) y boca pequeña (45 mm). La distancia interpupilar en la madre era de 63 mm y la comisura bucal medía 50 mm. El estudio cromosómico en el padre reveló la presencia de un fragmento extra en 2 de las 53 mitosis analizadas (3.8%) y un cromosoma 22 con satélites muy marcados. Este marcador estaba presente también en su hija (Caso 2). En 76 mitosis analizadas en la madre se encontraron 2 mitosis con gaps y 4 mitosis con fragmentos (Tabla 1).

Caso 3: (Obs. Nº 315253) H.S. del R.)

R.N., de sexo masculino, hijo de padres aparentemente sanos (padre, 28 años, madre 23), no consanguíneos, producto de un segundo embarazo, con un hermano sano. El embarazo cursó con síntomas de aborto en el primer trimestre; pre-diabetes; polihidramnios, comprobado por ecografías al 6º, 8º, y 9º mes sin detectar malformaciones congénitas; herpes en el 2º trimestre, tratado con prednisona y síndrome hipertensivo en el último mes. El 20.1.82, debido a rotura prematura de membrana y sufrimiento fetal, se practica una cesárea dando nacimiento a un niño de pretérmino (33 semanas) AEG (peso 2.000 gr), con asfixia neonatal severa (Apgar 2, 5 y 7) y múltiples malformaciones congénitas.

El examen clínico reveló macrocefalia, (cc 34.4 cms.), facie con rasgos finos y boca chica, latidos cardíacos subxifoideos con tonos muy timbrados (ectopia cordis), pene pequeño, edematoso, con testículos en escroto, marcada limitación de la abducción de cadera, talones prominentes, leve

sindactilia cutánea entre los 2º y 3.er orjeos y malformaciones de extremidades superiores. Estas consistían en leve acortamiento de húmeros, marcado acortamiento del antebrazo derecho con ausencia del radio, discreto acortamiento de antebrazo izquierdo por hipoplasia de cúbito y radio, manos en flexión palmar y aducción forzada (Fig. 3). La implantación de pulgares era algo distal, adoptando posición transversa, existiendo además una polidactilia postaxial de tipo B bilateral. Los pliegues de flexión digitales estaban ausentes, los pliegues de flexión palmares alterados y los dermatoglifos presentaban variaciones secundarias a las alteraciones de manos descritas.

Caso 3. Se observa ectopia cordis, leve hipoplasia de húmeros, ausencia de radio a derecha con hipoplasia de cúbito y radio a izquierda.

Figura 3

El niño evolucionó con crisis de apnea y cianosis que requirieron respirador y con tendencia al sangramiento leve, pero persistente. Los recuentos de plaquetas fueron 48.000 y 16.225, subiendo a 208.000 después de una transfusión de concentrados plaquetarios. Con ésta disminuyó la cuantía del sangramiento. Sin embargo, un control ulterior demostró 62.000. Un mielograma reveló ausencia de megacariocitos. A pesar de las medidas terapéuticas, se mantuvo con acidosis metabólica y persistencia del problema respiratorio, falleciendo por paro cardíaco al tercer día de vida. No se realizó autopsia ni estudio cromosómico. El diagnóstico de la sala fue S. de Trombocitopenia con Ausencia de Radios.

Caso 4:

Lactante de un mes y 10 días (F.N. 28.1.82) referido para estudio por malformación congénita de ambas extremidades superiores, acompañada de otras alteraciones. Producto de un primer embarazo, hijo de padres sanos, consanguíneos (padre, 27 años; madre, 33), cuyos únicos antecedentes fami-

liares se observan en la figura 4. El embarazo cursó sin complicaciones hasta el 7º mes en que se notó detención del crecimiento uterino. En el segundo trimestre se había realizado amnioscintesis por los antecedentes de consanguinidad, informándose un cariotipo normal.

Figura 4

El parto se produjo a las 38 semanas de gestación con un peso de nacimiento de 2.300 gr. y talla de 43.5 cms. Al examen destacaron malformaciones de extremidades superiores y cardiopatía congénita. Un hemograma hecho al tercer día demostró trombocitopenia. Un recuento a los 5 días demostró 25.000 plaquetas. Los hechos positivos que observamos al examen clínico fueron: cardiopatía congénita (observación CIA o EP moderada), pequeña hernia umbilical, leve deformidad de pies con orjeos mayores grandes y aumento de separación entre 1.er y 2º orjeos. En el brazo derecho se observaba una mancha café con leche de 1 x 1.5 cms. Había acortamiento importante de ambos antebrazos por ausencia de radios, con malposición de manos. En éstas se observaba la presencia de sólo 4 dedos (Fig. 5). Sin embargo, el primero a derecha simulaba un pulgar rudimentario. A izquierda destacaba flexión del índice. Los pliegues de flexión palmares y digitales estaban alterados en ambas manos. El estudio citogenético reveló fragilidad cromosómica en un 10% de las mitosis analizadas (Fig. 1 y Tabla 1). Hasta la actualidad no ha vuelto a presentar manifestaciones hematológicas. El recuento plaquetario al mes y 20 días fue de 250.000. Un mielograma realizado a los 4 meses, reveló megacariocitos en cantidad normal, pero con aumento de megacariocitos jóvenes inmaduros. La biopsia de médula fue normal.

Desde el punto de vista clínico, lo más llamativo es un evidente retraso del crecimiento (1 mes

18 días: P 2.620 grs.; T. 47 cms.; 4 meses: P. 3.520 grs. T. 51,5 cms.).

Caso 4. Se observa ausencia de radios y malposición de manos que sólo presenta 4 dedos.

Figura 5

DISCUSION

Si bien estos síndromes son afecciones poco frecuentes, es importante el diagnóstico diferencial entre ellos por su implicancia pronóstica y de consejo genético (Tabla 2). Es fácil establecer el diagnóstico si existe un gran número de manifestaciones claramente definibles o si hay otros miembros de la familia afectados. Sin embargo, pacientes con alteraciones mínimas o parciales o con características comunes a 2 ó 3 de estos síndromes de disfunción medular y defectos radiales, pueden constituir casos de diagnóstico muy difícil.

Los casos 1 y 2 no ofrecieron duda diagnóstica, por cuanto eran hermanos, presentaban pancitopenia de comienzo característico, malformaciones esqueléticas y otras manifestaciones fenotípicas evidentes. Los exámenes de laboratorio, como hemoglobina fetal aumentada, alteraciones típicas en la médula y abundantes manifestaciones de fragilidad cromosómica, fueron concordantes.

Dado que ambos padres son heterocigotos obligados, se investigó en ellos la presencia de antecedentes de patologías que pudieran tener relación

con este síndrome; alteraciones al examen físico y búsqueda de anomalías cromosómicas. La historia de hemorragias postoperatorias severas y de cáncer cérvico-uterino en la madre y la facie especial en el padre, si bien pudieran ser coincidentes, podrían ser manifestaciones de cierta expresión del gene al igual que la presencia de un bajo porcentaje de fragmentos (24).

De Grouchy, en 1972 (25), describió manifestaciones de inestabilidad cromosómica en linfocitos de sangre periférica de portadores. Estos hallazgos no han sido confirmados.

La reciente descripción de un método para detectar heterocigotos a través del estudio cromosómico con DEB (12, 13), permitirá, en el futuro, una mejor delineación de posibles manifestaciones fenotípicas, vigilancia médica y consejo genético en estos sujetos.

En el caso 3, el diagnóstico de TAR se sustenta en la trombocitopenia presente al nacer, la presencia de pulgares, la alteración medular compatible y mortalidad precoz. Esta no permitió hacer estudio cromosómico.

Tabla 2

Diagnóstico Diferencial de Síndromes de Defectos Radiales con Disfunción Medular

Síndrome				
Elementos Diferenciales	Anemia de Fanconi	S. TAR	S. AASE	
A) GENERALES				
Frecuencia	1/350.000 RN	Menos de 100 casos descritos	Menos de 10-12 casos descritos	
Sexo (♂ : ♀)	2:1	1:2	3 : 1	
Herencia	Autosómica Recesiva	Autosómica Recesiva	No precisada (posiblemente a.r.)	
Consanguinidad	Frecuente (27/III)	—	—	
Heterocigoto	Detectable	Sólo rasgos	Sólo rasgos	
Diag. Prenatal Específico	Cromosómico	—	—	
Antecedentes de Cáncer o Leucemia Familiar	Riesgo ↑ (3.4 veces)	Posible	—	
Edad aparición de las alteraciones hematológicas	17 m - 22 años ♂ 6.6 años ♀ 8.8 años	RN - lactantes	RN	
B CLINICOS				
Pulgar	Hipoplasia o Aplasia (78 %)	Hipoplasia o Normal Siempre presentes	Trifalángicos	
Radio	Hipoplasia o Aplasia	Hipoplasia o Aplasia Bilateral Frecuentes	Hipoplasia Moderada	
Otras Alt. Esqueléticas (húmero, cúbito, extr. inf.)	—	—	—	
Hombros estrechos	—	+ (35 %)	+	
Otras malformac. cong.:				
— Renales	Frecuentes	Ocasional	—	
— Cardíacas	Ocasional	Frecuentes (33 %)	Frecuentes	
Hiperpigmentación de piel	Frecuente (↑ con edad)	—	Rara	
Alt. Hematológicas				
— Sangramiento	+	+	+	
— Infecciones recurrentes	desde los 5-10 años	—	—	
Retraso del Crec.	desde RN (PEG) (50-60 %)	Ocasional	Moderado (Percentil 3)	
Retraso Mental	20 %	Raro	—	
Microcefalia	+ (43 %)	—	—	
Facie Especial (ojos y boca pequeña)	Frecuente	—	—	
Hipogenitalismo	+ (44 %)	—	—	
C) LABORATORIO				
Fragilidad cromosómica	Presente	—	—	
Hemoglobina Fetal	Aumentada	Normal	Aumentada	
Alt. Hematológicas	Pancitopenia	Trombocitopenia R. Leucemoide (62 %) Eosinofilia (53 %)	Anemia Hipoplásica Congénita Leucopenia variable	
D) EVOLUCION				
— Curso	Progresivo	Puede regresar espontáneamente	Puede regresar	
— Tratamiento	— Esteroidal a permanencia (mala respuesta) — Esplenectomía en algunos casos	Transfusiones Corticoides (regular respuesta)	Corticoides (buena respuesta)	
— Mortalidad	Elevada	— 40% en infancia debida a hemorragias — baja en el mayor	Baja	
Riesgo a desarrollar leucemia	1:30	— 1 caso descrito	1 caso descrito.	

El caso 4 ilustra las dificultades diagnósticas en algunos pacientes. La presencia de cardiopatía con malformaciones de manos sugirió, inicialmente, a uno de los especialistas un Síndrome de Holt-Oram. En esta afección puede haber ausencia o hipoplasia de pulgares, aunque generalmente son trifalángicos y no presenta alteraciones hematológicas. La presencia de trombocitopenia al nacer con ausencia bilateral de radios, nos hizo sugerir un S. de TAR, a pesar de la aparente ausencia de pulgares. Sin embargo, la existencia de fragilidad cromosómica, el retraso acentuado del crecimiento, la mancha café con leche y el antecedente de consanguinidad, frecuente en AF y no en TAR, nos hizo plantear finalmente un diagnóstico de Anemia de Fanconi. Este diagnóstico, desgraciadamente, implicaría un peor pronóstico, en una lactante en que la trombocitopenia inicial ha mejorado espontáneamente.

Las alteraciones cromosómicas, espontáneas o inducidas, previo a la aparición de las alteraciones hematológicas, son de gran ayuda en el diagnóstico diferencial de estos cuadros, especialmente en aquellos del inicio extraordinariamente precoz como sería este último caso.

El diagnóstico prenatal de estas afecciones se basa en la pesquisa de malformaciones esqueléticas a través de ecografía, radiografías o fetoscopia. La inducción de fragilidad en cultivos cromosómicos en líquido amniótico, permitiendo el diagnóstico prenatal específico de la Anemia de Fanconi, significa un avance notable en el manejo y prevención de la más frecuente de las afecciones discutidas.

RESUMEN

Se describen 2 hermanos con Pancitopenia de Fanconi (A.F.) típica; un recién nacido con el Síndrome de Trombocitopenia con Ausencia de Radios (T.A.R.), que murió a las pocas horas de nacer, y una niña con radios y pulgares ausentes y trombocitopenia transitoria en el período de recién nacido. El hallazgo en esta última paciente de gaps y fracturas en el 10% de las mitosis analizadas, establecería el diagnóstico extraordinariamente precoz de A.F. Se revisan los conocimientos actuales y el diagnóstico diferencial de los 3 síndromes de hipoplasia medular asociada a malformaciones de las extremidades como son las A.F., T.A.R. y S. de Aase. Aunque estas enfermedades son poco frecuentes, se enfatiza la importancia del diagnóstico diferencial de estos síndromes.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los Dres. T. Walter, J. Torres P. y J. Wilson, que nos refirieron los pacientes. A los

Dres. T. Walter, H. Taboada y A. Daiber, por los estudios hematológicos realizados y a la Sra. Viola Lyon, por su excelente labor secretarial.

REFERENCIAS

1. Fanconi, G.: Familiäre Infantile Perniciosa Artigenamie. J.B. Kinderheilk 117: 257, 1927.
2. Smith, D.W.: Recognizable patterns of human malformation. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2nd. Edition, 1976.
3. Beard, M.E.J.; Young, D.E.; Bateman, C.I.I.; McCarthy, G.T.; Smith, M.E.; Sinclair, L.; Franklin, A.W.; Bodley-Scott, R. Fanconi's Anaemia. Quarterly Journal of Medicine, New Series, XLII, Nº 166, 403, April, 1973.
4. Schroeder, T.M.; Anschutz, F.; Knopp, A.: Spontane chromosome aberrationen Bei familiäre Panmyelopathie. Humangenetik 1: 194, 1964.
5. Schroeder, T.M.; Kurth, R.: Spontaneous chromosomal breakage and high incidence of leukemia in inherited disease. Blood 87: 96, 1971.
6. Todaro, G.J.; Green, H.; Swift, M.R.: Susceptibility of human diploid fibroblast strains to transformation by SV 40 virus. Science 153: 1252, 1966.
7. Garriga, S.; Crosby, W.H.: Incidence of leukemia in families of patients with hypoplasia of marrow. Blood 14: 1008, 1959.
8. Swift, M.R.; Hirschhorn, K.: Fanconi's Anaemia in the genetics of neoplasia. Nature 230: 370, 1971.
9. Swift, M.R.; Zimmerman, D.; McDonough, E.R.: Squamous cell carcinoma in Fanconi's Anemia. J. Amer. Med. Ass. 216: 325, 1971.
10. Dosik, M.: Leukemia in Fanconi's Anemia. Cytogenetic and tumor virus susceptibility studies. Blood 36: 341, 1970.
11. Swift, M.R.; Cohen, J.; Pinckham, R.: Maximum likelihood method for estimating the disease predisposition of heterozygotes. Am. J. Hum. Genet. 26: 304, 1974.
12. Voss, R.; Kohn, G.; Shaman, M.; Benzur, Z.; Arnon, J.; Ornoy, A.; Yaffe, H.; Golbus, M.; Auerbach, A.D.: Prenatal diagnosis of Fanconi Anemia. Clinical Genetics, 20: 185, 1981.
13. Auerbach, A.D.; Adler, B.: Prenatal and post-natal diagnosis and carrier detection of Fanconi Anemia by a cytogenetic method. Pediatrics 67: 128, 1981.
14. Gross, H.: Kongenitale hypoplastische thrombopenie mit radiusaplasie. Ein syndrom multipler abartungen. N. Oest. Z. Kinderheilkd 1: 574, 1956.
15. Shaw, S.; Oliver, R.A.M.: Congenital hypoplastic thrombocytopenia with skeletal deformities in siblings. Blood 14: 374, 1959.
16. Hall, J.G.: Thrombocytopenia with Absent Radius (TAR) Medicine 48: 411, 1969.
17. Temtamy, S.; McKusick, V.: The genetics of hand malformation. BD.: OAS, Vol. XIV, Nº 3. The National Foundation - March of Dimes. Alan R. Liss. Inc, New York, 1978.
18. Aase, J.M.; Smith, D.W.: Congenital anemia and triphalangeal thumbs-A new Syndrome. J. Pediatr. 74: 471, 1969.
19. Murphy, S.; Lubin, B.: Triphalangeal thumbs and congenital erythroid hypoplasia. Report of a case with unusual features. J. Pediatr. 81: 987, 1972.
20. Jones, B.; Thompson, H.: Triphalangeal thumbs associated with hypoplasia anemia. Pediatrics 52: 609, 1973.

- ²¹ *Van Well-Siaman, M.; Van de Kamp, J.J.P.; Koning, J.:* A female patient with "Aase Syndrome". *J. Pediatr.* 91: 753, 1977.
- ²² *Harvey, D.R.:* Congenital hypoplastic anemia. *Proc. R. Soc. Med.* 59: 490, 1966.
- ²³ *McKusick, V.A.:* Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. Fifth Edition. Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1978.
- ²⁴ *Lacassie, Y.; Curotto, B.; Ojeda, E.; Seebach, Ch.:* Anemia de Fanconi: Búsqueda de anormalidades en heterocigotos obligados. XVI Reunión Anual SLAJP, Chile. 1978 (*Pediat. Res.* 14(1): 74, 1980).
- ²⁵ *De Grouchy, J.; De Nava, C.; Marchand, J.C.; Feingold, J.; Turleau, E.:* Cytogenetic and Biochemical Studies of Eight Cases of Fanconi's Anemia. *Ann. Genet.* 15: 29, 1972.