

Anemia de Fanconi: aspectos más actuales de su patogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento

A. FAJARDO ALCÁNTARA y A. E. DELGADO MARTÍN

RESUMEN: La anemia de Fanconi (A.F.) es una anemia aplásica constitucional de herencia autosómica recesiva, en la que a la insuficiencia medular se le suma un cuadro polimalformativo e inestabilidad cromosómica con una alta probabilidad de evolución neoplásica. Todo ello y el hecho de que es la anemia aplásica más frecuente en la segunda y tercera infancia, le hacen especialmente interesante. El presente trabajo es una revisión de conjunto que recoge los aspectos más importantes de su patogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento, incidiendo particularmente en las aportaciones vertidas en los últimos diez años sobre su genética, así como en sus implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas, por los autores más relevantes en la materia. **PALABRAS CLAVE:** ANEMIA DE FANCONI. ANEMIA APLÁSICA CONSTITUCIONAL. FRAGILIDAD CROMOSÓMICA.

FANCONI'S ANEMIA: CURRENT QUESTIONS ABOUT ITS PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS AND TREATMENT (SUMMARY): The Fanconi's anemia (F.A.) is a constitutional aplastic anemia with autosomal recessive inheritance. A polymalformative picture and a chromosomal instability with tumor high-risk is added to medullary hypoplasia. This disease is very interesting by all this facts and because it is the most frequent aplastic anemia in childhood. The present article is a general review summarizing the main aspects about its pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment, but the recent genetic aspects and their prognostic and therapeutic implications are specially underlined. **KEY WORDS:** FANCONI'S ANEMIA. CONGENITAL APLASTIC ANEMIA. CHROMOSOMAL BREAKAGE.

CONCEPTO

Esta anemia fue descrita por Fanconi en 1927 como una anemia familiar en tres hermanos con microcefalia, hemorragias cutáneas, hipoplasia genital, estrabismo interno, hiperreflexia, hiperpigmentación cutánea y sin retraso mental. Más tarde se añadieron otras malformaciones y desde Naegeli en 1981 la entidad se llamó anemia de Fanconi (1).

La anemia de Fanconi (AF) se considera hoy en día como la forma más frecuente

de anemia aplásica en la segunda y tercera infancia. Asocia un cuadro malformativo complejo y se transmite por herencia autosómica recesiva, si bien dicha transmisión puede ofrecer distintas variantes. Por otra parte, las aberraciones cromosómicas estructurales de los linfocitos en sangre periférica cultivada apoyan la base genética de la enfermedad. Y es que la AF representa uno de los llamados clásicamente síndromes de inestabilidad cromosómica, junto con el síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia, síndrome de Werner y xeroder-

ma pigmentoso. En todos ellos, el alto número de rupturas cromosómicas espontáneas está relacionado con un gran riesgo de evolución a ciertos tipos de neoplasias (2). Son múltiples las alteraciones que presentan las células de la AF, pero predominan las de tipo cromátide (sobre todo translocaciones entre cromátides no homólogas), así como cromosomas acrocéntricos, translocaciones, dicéntricos, anillos, inversiones y endorreduplicaciones (3). La inestabilidad cromosómica afecta a más de un tejido, habiendo sido demostrado en células medulares, fibroblastos cutáneos cultivados y linfocitos. Las anomalías cromosómicas pueden preceder a las manifestaciones hematológicas, lo cual tiene implicaciones diagnósticas muy importantes.

PATOGENIA

Aunque la alteración molecular última de las células en la AF se desconoce aún, existen evidencias de que el defecto básico reside en una lesión específica del ADN o más bien en su mecanismo de reparación. Muchos son los fallos enzimáticos que se han tratado de implicar en este fenómeno. Así, WUNDER y cols. demuestran un aumento de la actividad de la DNA-topoisomerasa I en el extracto citoplasmático de placenta en niños homocigóticos con AF (4). También se ha descrito un defecto de hexoquinasa, si bien algunas publicaciones posteriores discrepan (5). Otro enzima que probablemente participe en la patogenia de la enfermedad es la glutatión-S-transferasa. DALLAPICOLA encuentra que, *in vitro*, la ruptura cromosómica se exalta por sustratos de este enzima, como el diepoxibutano (DEB) y por ello sugiere que en estos pacientes existe un aumento de la glutatión-S-transferasa. Esto explicaría la susceptibilidad de las células en la AF a otros agentes alquilantes, lo cual se utiliza, como después veremos, para el

diagnóstico (6). Por otra parte YOSHITSU y cols. en 1984 hablan de un descenso en la actividad de la superoxidodismutasa (SOD) en los leucocitos de estos pacientes, y lo relaciona con la fragilidad cromosómica (7). Esta última aportación estaría en íntima conexión con los estudios de JOENJE y cols. en los que se describe cómo la frecuencia de aberraciones cromosómicas en la AF es mayor a concentraciones altas de oxígeno; sus células son mucho más sensibles que las normales al efecto cito-tóxico-genético del oxígeno y la inducción se debe a la formación de radicales activos, sobre todo O_2^- , H_2O_2 , OH^\cdot , y 1O_2 (8).

CLÍNICA

La pancitopenia se instaura entre los cinco y diez años de edad, aunque con excepciones. La anemia, neutropenia y trombopenia traducen la insuficiencia medular, aunque sólo en un tercio de los casos se afectan inicialmente las tres series; a destacar que siempre se incluye la serie plaquetaria (9). Una vez establecido el cuadro hematológico característico, se traduce en un síndrome anémico, un cuadro hemorrágico expresado habitualmente en una púrpura equimótico-petequial y un cuadro séptico, a veces con adenopatías locales secundarias a la infección. Son precisamente las hemorragias y las infecciones las que llevan al enfermo a la muerte.

El cuadro malformativo asociado es complejo. Se han descrito malformaciones esqueléticas, urogenitales, neurológicas, cutáneas, oculares, endocrinometabólicas, cardíacas, etc., que se mencionan con más detalle en la tabla I. La coincidencia cronológica entre la iniciación de la hematopoyesis, la aparición del primitivo tubo cardíaco y del brote germinal de las extremidades superiores (diferenciación del radio) hacia la quinta semana, justifica la frecuencia de asociaciones entre las altera-

TABLA I. CUADRO POLIMALFORMATIVO ASOCIADO EN LA ANEMIA DE FANCONI

Malformaciones esqueléticas	Extremidades superiores	Sindactilia, anomalías de los huesos del carpo, hipoplasia del radio y húmero.
	Extremidades inferiores	Luxación congénita de cadera, pie zambo.
	Cráneo y cara	Microcefalia, hipoplasia de mandíbula, deformidades faciales.
	Otras	Talla inferior a la normal, costilla cervical.
Malformaciones urogenitales	Aplasia o agenesia renal, riñón en herradura, riñón quístico congénito, distopias, ptosis renales, hidronefrosis, anomalías del uréter, hipospadias, hipogenitalismo, atresia genital femenina.	
Malformaciones neurológicas	Retraso mental, atetosis, hiperreflexia, hipoacusia.	
Malformaciones oculares	Estrabismo, microftalmía, nistagmo, epicanto...	
Malformaciones cardíacas	Tetralogía de Fallot y otras cardiopatías.	
Otras	Trastornos de la pigmentación cutánea (manchas café con leche, melanodermia...), malformaciones del pabellón auricular, úvula hendida.	

ciones sanguíneas congénitas con defectos en miembros y cardiopatías congénitas (10). Otros datos clínicos de la enfermedad son el retraso en la maduración ósea en 2 a 4 años, y la ausencia de pulso radial. JACOBS y KARABUS proponen que esta última anomalía sea designada como signo de Mc Donald en honor a su descubridor.

El curso de la enfermedad depende en gran medida de la gravedad de la hipoplasia medular. Cuando ésta no es lo suficientemente elevada como para matar al enfermo por infecciones y hemorragias, le permitirá vivir hasta el desarrollo de neoplasias (11). Neoplasias que la mayoría de los autores coinciden en relacionar con la espontánea formación de clones anormales, dado que se trata de un síndrome de inestabilidad cromosómica, como ya he-

mos dicho anteriormente; en general, es bien sabido que la mayoría de las neoplasias humanas presentan alteraciones cromosómicas relacionadas con la transformación maligna (12). Así, CHITAMBAR (13) y STIVRINS (14) describen casos de AF que evolucionaron a leucemias y lo relacionan con una transformación de un cariotipo normal en una monosomía 7. KWEZ y cols., relacionan la aparición de leucemia aguda en la AF con el aumento de la incidencia de rupturas espontáneas en los cromosomas, especialmente si se encuentran sometidos a la acción de agentes alquilantes, lo que podría ser utilizado como un criterio diagnóstico de malignidad (15). Igualmente HURET y cols. destacan el hecho de que aunque no puede asumirse el que una anomalía clonal adquirida signifi-

que necesariamente malignidad, con frecuencia podría ser la responsable de evolución a leucemia (16).

El tipo de leucemia predominante es la no linfofítica aguda. En general, las anemias aplásicas de tipo familiar (ver clasificación de éstas en la tabla II) evolucionan con frecuencia hacia leucemia. Así, el síndrome de Eshen-Dameshek, considerado por algunos como una variante de la AF se define por la tríada: fragilidad cromosómica, cariotipo alterado y progresión a leucemia (17).

TABLA II. CLASIFICACION DE LAS ANEMIAS APLASICAS CONSTITUCIONALES

A/ Cuantitativas

- I Con defectos congénitos asociados:
 - Anemia de Fanconi.
 - Anemia de Zinsser-Fanconi o disqueratosis congénita.
- II Familiar pero sin malformaciones asociadas:
 - Anemia de Benjamin.
 - Anemia de Estren-Dameshek.
- III No familiar:
 - Síndrome de Blackfan-Diamond.
 - Anemias aplásicas precedidas de trombocitopenia neonatal.

B/ Cualitativas

- I Insuficiencia medular cualitativa o anemias diseritropoyéticas congénitas.

La asociación de la AF a tumores sólidos se refiere especialmente a carcinomas de células escamosas de uniones mucocutáneas y adenomas y carcinomas hepáticos (esta última posibilidad puede estar relacionada con la terapia androgénica). La aparición de tumores sólidos estaría relacionada igualmente con la formación de clones anormales de forma espontánea.

Los tumores pueden ser únicos o múltiples y se han encontrado en asociación con leucemias. La asociación entre AF y carcinoma de células escamosas fue descrito por primera vez en 1966 por SWIFT y HIRSCHHORN y después por el propio SWIFT en 1971, quien detectó uno de esos carcinomas en el año de dos hermanas con AF. A partir de entonces las publicaciones de casos han sido frecuentes. La supervivencia de estos pacientes es aproximadamente de un año tras el diagnóstico del carcinoma (11).

Algunos autores relacionan esta predisposición con la inmunodeficiencia. Los estudios de TODAKO en 1966 revelan que los cultivos de células de AF fueron significativamente más susceptibles que los controles a la inducción de tumores por el virus SV-40. También se han descrito ciertos trastornos de los queratinocitos asociados a inmunodeficiencia celular en la AF (18). Por otra parte se ha publicado un interesante caso de una paciente con AF y neoplasias en el eje sistema nervioso central-riñón-gónadas.

DIAGNÓSTICO

La velocidad de sedimentación globular está elevada en cifras superiores a las que se podrían atribuir al grado de anemia. Esta es macrocítica, lo que podría ser reflejo de los altos niveles de eritropoyetina, como luego se verá. Hay que tener en cuenta que pueden darse hiperplasias pasajeras. Existe neutropenia con relativa linfocitosis, siendo frecuente encontrar un aumento de basófilos y eosinófilos. Las granulaciones tóxicas de los granulocitos son un hallazgo constante. La trombopenia suele existir desde el inicio de la enfermedad, lo que obliga a hacer el diagnóstico diferencial con la púrpura trombopénica idiopática; el examen de médula ósea nos mostrará en este último caso una composición y celularidad normal con nume-

rosos megacariocitos y además nos servirá para hacer el diagnóstico diferencial con leucemia y con otras anemias aplásicas adquiridas. De gran utilidad diagnóstica es la determinación de la hemoglobina fetal mediante la técnica de Singer, que está comprendida entre un 5 y un 18 %, cuando lo normal es un 2 % en niños mayores de 3 años. Existe un aumento de la sideremia, con transferrina normal o aumentada e índice de saturación elevado. Los estudios ferrocinéticos muestran una baja incorporación del hierro a los hematíes circulantes y un enlentecimiento del aclaramiento plasmático. Las concentraciones de ácido fólico y vitamina B₁₂ suelen ser normales, de ahí la pobre respuesta de la AF a los hematínicos. Un estigma fetal, semejante a la hemoglobina fetal es la presencia de antígeno i, grupo sanguíneo que suele observarse únicamente en la sangre del cordón umbilical y hasta los 18 meses de edad, pero que está presente posteriormente en los hematíes de los pacientes con AF. Otros hallazgos son un descenso en la actividad tripsica en jugo duodenal, así como afectación suprarrenal, insuficiencia pancreática, alteración del metabolismo del triptófano y otros aminoácidos, y altos niveles de eritropoyetina en suero (mayor que el correspondiente al grado de anemia) que podría explicarse por una insensibilidad a dicha proteína (19).

Las últimas investigaciones pretenden aplicar las alteraciones enzimáticas al diagnóstico (ver patogenia). Así, DALLAPICOLA y cols. (20), basándose en el estudio de las rupturas cromosómicas espontáneas en preparaciones de trofoblastos tratados con DEB, desarrollan un método rápido de identificación de fetos afectados de AF. Otros autores se basan en este razonamiento para hacer un diagnóstico prenatal (21), postnatal y de portadores (22), si bien usan otros agentes en el test de estrés

como la bromodesoxiuridina (23), mitomicina C (24), 4 nitroquinolina-1-óxido (NQO) (25), cisplatino II (26), etc. Por otro lado la dependencia que existe entre frecuencia de aberraciones cromosómicas y presión parcial del oxígeno (27) lleva a DELLAPICOLA a sugerir el tratamiento in vitro de linfocitos de pacientes con AF con algunos oxidantes y antioxidantes para el diagnóstico (28). Del mismo modo, VIJAYALAXMI y cols. relacionan el alto número de linfocitos resistentes a la 6-tioguanina con un aumento de frecuencia de aberraciones cromosómicas, lo que podría ser aplicado igualmente en el diagnóstico (29). Las investigaciones precedentes respecto al diagnóstico son de una gran utilidad, ya no sólo porque permite el tratamiento precoz, sino además una posible profilaxis; así, NORDENSON demuestra cómo la presencia de linfocitos humanos normales previene la lesión cromosómica de los linfocitos de pacientes con AF mediante un mecanismo desconocido por el momento (30).

TRATAMIENTO

La actitud terapéutica a seguir no se diferencia de la establecida para el resto de las anemias aplásicas, por lo que sólo esbozamos algunos aspectos generales.

a) Aspectos generales

Como se ha dicho antes, las hemorragias e infecciones son frecuentes causas de muerte en estos enfermos, por lo que una terapia de soporte con transfusiones de hematíes, plaquetas y leucocitos puede ser importante; hay que tener en cuenta, no obstante, que las transfusiones pueden sensibilizar a pacientes susceptibles de trasplante medular, aumentándose la posibilidad de rechazos. Igualmente será necesario un tratamiento antibiótico de las

infecciones; respecto a esto se ha demostrado que el litio estimula la granulocitosis tras la quimioterapia (31).

b) *Terapia específica*

1. *Farmacológica*. Parece ser que la androgenoterapia ejerce efectos beneficiosos en los pacientes con AF por su acción directa sobre las células progenitoras eritrocitarias y no por el aumento de la eritropoyética, la cual (como ya hemos visto) está elevada en estos pacientes, pues si algunos se muestran partidarios (32), otros son detractores por cuanto su efecto no es constante ni ilimitado y sus complicaciones pueden ser severas (33). Actualmente está bien establecido que los pacientes con anemia aplásica grave no deben ser tratados sólo con andrógenos y medidas de soporte (34). La eficacia de los andrógenos está restringida a formas moderadas. También se ha descrito el tratamiento con inmunosupresores y antivíricos.

2. *Inmunológica*. Se refiere al uso de globulina antitimocito (GAT) y antilinfocito (GAL). Como modalidad terapéutica aislada o asociada a otras medidas de tratamiento se usan los métodos inmunológicos. En la actualidad la mayoría de los autores concluyen que cuando no es posible el trasplante medular éste debe ser el tratamiento de elección.

3. *Trasplante de médula ósea*. MARTÍNEZ y cols. (35) señalan el comportamiento peculiar de los pacientes con AF sometidos a trasplante: una primera característica es la inexistencia de rechazos, la gran incidencia de la reacción del injerto contra el huésped y la aparición de efectos tóxicos secundarios al tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida. La sensibilidad a la ciclofosfamida se ha relacionado con la susceptibilidad demostrada in vitro de los linfocitos de estos pacientes a los metabolitos de la ciclofosfamida. Por esta razón se propone la procarbacin (36).

BIBLIOGRAFIA

- JACOBS, P.; KARABUS, C.: *Fanconi's anemia. A family study with 20 years follow up including associated breast pathology*. *Cancer*, 1984; 54: 1850-1853.
- CHADERAVIA, J. P.; VEKEMANS, M.; BERNSTEIN, M.: *Fanconi's anemia, meduloblastoma, Wilm's tumor, horsestros kidney, and gonadal dysgenesis*. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1985; 109: 367-369.
- BARRIOS, L.; CABALLÍN, M. R.; MIRÓ, R.: *Síndromes de inestabilidad cromosómica*. *Medicine*, 1987; 100: 4324.
- WUNDER, E.: *Further studies on compartmentalisation DNA-topoisomerase I in Fanconi's anemia tissue*. *Hum. Genet.* 1984; 68: 276-281.
- MAGNANI, M.; NOVELLI, G.; STOCCHI, V.; ALIMENA, G.; DALLAPICOLA, B.: *Red blood cell hexoquinasa in Fanconi's anemia*. *Acta Haematol.* 1984; 71: 341-344.
- DALLAPICOLA, B.; MAGNANI, M.; NOVELLI, G.; MANDELLI, F.: *Increases activity of glutatione in Fanconi's anemia erythrocytes*. *Acta Haematol.* 1984; 71: 143-144.
- YOSHIMITSU, K.; KOBAYASHI, Y.; USUI, T.: *Decreased superoxide dismutase activity of erythrocytes and leukocytes in Fanconi's anemia*. *Acta Haematol.* 1984; 72: 208-210.
- JOENJE, H.; ARWERT, F.; ERIKSSON, A.; DE KONING, H.; OOSTRA, B.: *Oxygendependence of chromosomal aberrations in Fanconi's anemia*. *Nature*, 1981; 290: 142-143.
- CRUZ, M.; VELA, E.: *Síndromes hemolíticos y aplásicos en la infancia*. En editorial Espaxs. *Tratado de Pediatría* (vol II). Barcelona. M. Cruz Hernández, 1983; pp. 1.043-1.047.
- BASTIDA, F.; VELA, E.: *Síndrome de aplasia medular con malformaciones asociadas: aspectos actuales del diagnóstico*. *Monografías de Pediatría*, 1985; 24: 48-54.
- REED, K.; RAVICUMAR, T. S.; GIFFORD, R. R.; GRAGE, J.: *The association of Fanconi's anemia and squamous cell carcinoma*. *Cancer*, 1983; 52: 926-928.

12. BERROZPE, G.; SOLE, F.; MIRÓ, R.; CABALLÍN, M. R.; BARRIAS, L.; GENESCA, A.: *Anomalías cromosómicas en neoplasias humanas*. Medicina, 1987; 100: 4237.
13. CHITAMBAR, C. R.: *Familial leukemia and aplastic anemia associated with monosomia 7*. Am. J. Med. 1983; 75: 756-762.
14. STIVRINS, T. J.; DAVIS, R. B.; SANGER, W.; FRITZ, J.; PURTILO, D. T.: *Transformation of Fanconi's anemia to acute non lymphocytic leukemia associated with emergence of monosomia 7*. Blood, 1984; 64: 173-176.
15. KWEE, M. L.; POLI, F. M. A.; VAN DE KAMP, J. J. P.; DE KONING, H.; ERKSSON, A.; JOENJE, H.: *Unusual response to bifunctional alkylating agents in a case of Fanconi's anemia*. Hum. Genet. 1984; 64: 384-387.
16. HURET, J. L.; BENZ, E.; GUILHOT, F.; BRIZARD, A.; TANZER, J.: *Fluctuation of a clone 46, XX, i(7q) in bone marrow in a Fanconi's anemia*. Hum. Genet. 1986; 74: 98-100.
17. NOWELL, P.; BERGMAN, G.; BESA, E.; WILMOTH, D.; EMMANUEL, B.: *Progressive preleukemia with a chromosomally abnormal clone in a kindred with the Estren-Dameshek variant of Fanconi's anemia*. Blood, 1984; 64: 1.135-1.138.
18. JOHANSON, E.; NIEMI, K. M.; SIIME, M.; PYRHONEN, S.: *Fanconi's anemia. Tumor like warts, hiperpigmentation associated with deranged keratinocytes and depressed cell-mediated immunity*. Arch. Dermatol. 1982; 118: 249-252.
19. MC GONIGLE, R. J. S.; OHENE-FREMPONG, K.; LEWY, J. E.; FISHER, J. W.: *Erythropoyetin response to anemia in children with sickle cell disease and Fanconi's hypoproliferative anemia*. Acta Haematol. 1985; 74: 6-9.
20. DALLAPICOLA, B.; DORIA, L.; FERRANTI, G.; CRISTIANI, M. L.; DAGNA, F.: *Monitoring of pregnancies at risk for Fanconi's anemia by chorionic vill sampling*. Acta Haematol. 1985; 73: 157-159.
21. BONNET-GAJDOS, M.; VASMANT, D.; BARUCHEL, S.; MAMOV, J. F.; BOUF, J.; LASFAR GUES, G.: *Prenatal diagnosis of Fanconi's anemia*. Press Med. 1985; 14: 1612.
22. AUERBACH, A. D.; ADLER, B.; CHAGANTI, R. S. K.: *Prenatal and postnatal diagnosis and carrier detection of Fanconi's anemia by a cytogenetic method*. Pediatrics, 1981; 67: 128-135.
23. SCHINDLER, D.; KUBBIES, M.; HOERN, H.; SCHINZEL, A.; RABINOVITCH, P. S.: *Presymptomatic diagnosis of Fanconi's anemia*. Lancet, 1985; 1: 937.
24. CERVENKA, J.; ARTHUR, D.; YASIS, C.: *Mitomyacin C test for differentiation of idiopathic aplastic anemia and Fanconi's anemia*. Pediatrics, 1981; 67: 114-127.
25. GEBHART, E.; KYSELA, D.; MATTHEE, H.; NIKOL, M.: *Cytogenetic analysis utilizing various clastogens in two sibs with Fanconi's anemia, their relatives, and control individuals*. Hum. Genet. 1985; 69: 309-315.
26. POLL, E. H. A.; ARWERT, F.; JOENJE, H.; WANAMARTA, A. H.: *Differential sensitivity of Fanconi's anemia lymphocytes to the clastogenic action of cisdiaminodichloroplatinum (II) and trans-diaminidichloroplatinum (II)*. Hum. Genet. 1985; 71: 200-210.
27. JOENJE, H.; OOSTRA, A. B.: *Effect of oxygen tension on chromosomal aberrations in Fanconi's anemia*. Hum. Genet. 1983; 65: 99-101.
28. DALLAPICOLA, B.; PORFIRIO, B.; MOLINI, V.; ALIMENA, G.; ISACCHI, G.; GANDINI, E.: *Effects of oxidants and antioxidants on chromosomal breakage in Fanconi's anemia lymphocytes*. Hum. Genet. 1985; 69: 62-65.
29. VIJAYALAXMI; WUNDER, E.; SCHROEDER, T. M.: *Spontaneous 6 thioguanine resistant lymphocytes in Fanconi's anemia patients and their heterozygous parents*. Hum. Genet. 1985; 70: 264-270.
30. NORDENSON, I.; BJÖRKSTEN, B.; LUNDH, B.: *Prevention of chromosomal breakage in Fanconi's anemia by cocultivation with normal cells*. Hum. Genet. 1980; 56: 169-171.
31. BLOOM, W.; FAWCETT, D. W.: *Formación de las células hemáticas*. En Editorial Labor. Tratado de Histología. Barcelona. W. Bloom y D. W. Fawcett; 1981; pp. 211-234.
32. VÁZQUEZ, V.; DELGADO, J. L.; ROMERO, F.; VELÁZQUEZ, M. A.; RUVALCABA, V.; PATRICIA, L.: *Anemia aplásica tratada con andrógenos*. Sangre, 1980; 25: 45-50.
33. SCHMIDT, E.; DEEG, H. J.; STORB, R.: *Regression of androgen-related hepatic tumors in patients with Fanconi's anemia following marrow transplantation*. Transplantation, 1984; 37: 452-455.
34. ZABALA, P.; DÍEZ, J. L.; CABRERA, R.; SAN JUAN, I.; BARBOLLA, L.; FERNÁNDEZ, M. N.: *Nuestra experiencia en el tratamiento de la aplasia medular grave*. Sangre, 1984; 29: 868-871.
35. MARTÍNEZ, J. A.; SANZ, M. A.; DASÍ, M. A.; MARTY, M. L.: *Transplante de médula ósea en anemia de Fanconi*. Sangre, 1981; 26: 380-382.
36. ROZMAN, C.; MONTSERRAT, E.: *Insuficiencias medulares*. En editorial Doyma. Barcelona. Tratado de Medicina Interna (vol. II). P. Farre-ras y C. Rozman 1988; pp. 1.532-1.537.