

## CASOS CLINICOS

### Anemia aplásica de Fanconi. Presentación de cuatro casos

M. J. REDONDO, H. GONZÁLEZ, C. VALBUENA, ANA BLANCO y F. J. A. GUIASOLA

**RESUMEN:** Se estudian cuatro casos de anemia de Fanconi observados desde 1977 a 1988. Se analizan las características físicas, hematológicas, anomalías cromosómicas, comparando nuestros resultados con los descritos por otros autores. Se discute la mayor incidencia de tumores malignos en familiares y pacientes en relación con las anomalías genéticas detectadas y se evalúan las posibilidades terapéuticas actuales en relación con la respuesta androgénica, trasplante de médula ósea o suero antilinfocitario. **PALABRAS CLAVE:** ANEMIA APLÁSICA. ANEMIA DE FANCONI. CROMOSOMAS. TUMORES MALIGNOS.

**FANCONI'S ANEMIA. CLINICAL STUDY OF FOUR CASES (SUMMARY):** We report 4 cases of Fanconi's anemia from 1977 until 1988. The most common abnormalities, haematological findings, peripheral blood lymphocyte chromosomes were evaluated, comparing ours results with the literature. An increased incidence of malignant disease in Fanconi's anemia patients and their relatives is discussed. Several treatments as androgen therapy, bone marrow transplantation and antilymphocyte serum were analysed. **KEY WORDS:** FANCONI'S ANEMIA. APLASTIC ANEMIA. CHROMOSOMES. MALIGNANT TUMOURS.

#### INTRODUCCIÓN

El término de anemia aplásica constitucional (AAC), comprende los casos de presentación congénita, genética o familiar, así como aquellos otros en que se demuestra una predisposición inherente hacia la insuficiencia medular. El desarrollo de la aplasia se produce en ocasiones sin la concomitancia de factores desencadenantes, si bien en otras, puede ser inducida por fármacos, toxinas o virus (1).

Clásicamente se han venido considerando dentro del grupo de AAC las siguientes entidades: Anemia de Fanconi (AF), anemia aplásica familiar, trombocitopenia amegacariocítica, disqueratosis con-

génita y síndrome de Shwachman-Diamond. A estas entidades con personalidad propia, se deben de añadir los casos considerados como adquiridos y en los que se evidencie una predisposición familiar hacia el fallo medular (2). La anemia aplásica de Fanconi, es la más frecuente de las AAC, caracterizándose por el desarrollo de un cuadro de insuficiencia medular progresiva, asociada o no a malformaciones congénitas, alteraciones cromosómicas y mayor predisposición para la producción de tumores malignos tanto en los enfermos como en sus familiares (3, 4).

En este trabajo se presentan cuatro casos de AF vistos en nuestro hospital en los últimos 10 años, analizando las caracterís-

ticas hematológicas y citogenéticas, malformaciones asociadas, así como evolución de la enfermedad.

### CASOS CLÍNICOS

*Caso 1.* Hembra de 7 años y 10 meses de edad, primera de una serie de cuatro de raza gitana procedente de Portugal. Existe consanguinidad de tercer grado en los padres. Embarazo no controlado. Parto hospitalario eutóxico. Período neonatal que cursó con normalidad. Lactancia materna prolongada. Desarrollo psicomotor normal.

A los seis años de edad y coincidiendo con un proceso catarral se presenta una anemia intensa que precisa hospitalización y la administración de transfusiones de sangre repetidas. Un año después de este episodio, acude a nuestro servicio presentando palidez extrema, astenia y anorexia.

*Exploración al ingreso.* Se aprecia un peso, talla y perímetro cefálico < Pg3, mal estado general, palidez intensa cutaneomucosa, zonas hiperpigmentadas en tronco, taquicardia, taquipnea y soplo sistólico. Implantación baja e hipoplasia del 5.<sup>º</sup> dedo de ambas manos (Tabla I).

*Exploraciones complementarias.* Al ingreso se observa una anemia normocrómica y normocítica con discreta reticulocitosis, leucopenia con granulocitopenia, trombopenia y discreta reticulocitosis. La hemoglobina fetal se encuentra aumentada (12,6 %) con una relación tipo adulto/fetal de 3/1. La electroforesis, cuantificación y estudio de cadenas del resto de las hemoglobinas fue normal. El test de Coombs, Ham, autohemólisis, resistencia osmótica eritrocitaria y estudio enzimático del hematíe no presentaron anomalía alguna. La biopsia medular mostró una discreta hipocelularidad con depresión de las series mieloblástica y megacariocítica y marcada hiperplasia parcheada de la serie roja con signos diseritropoyéticos. El estudio citoquímico (PAS, peroxidasa, fosfatasa y sudan) fue normal.

La bioquímica sanguínea, metabolismo del hierro, pruebas de funcionalismo hepático y renal, aminoácidos en sangre y orina, así como cuantificación de inmunoglobulinas y complemento se encontró dentro de los límites normales. El E.C.G. mostró signos de hipertrofia biventricular secundarios a anemia crónica. El estudio radiológico evidenció un cráneo microcéfa-

TABLA I. MALFORMACIONES CONGENITAS. ANEMIA APLASICA DE FANCONI

ANOMALIAS	Nuestra serie 4 casos	Otros autores 150 casos
Manchas café con leche	4	76 %
Microsomía	4	65 %
Anomalías pulgares	2	40 %
Microcefalia	3	39 %
Anomalías renales	2	32 %
Anomalías óseas	3	28 %
Retraso mental	1	18 %

lo con impresiones digitiformes e hipoplasia de la segunda falange del 5.<sup>o</sup> dedo de ambas manos. El E.E.G. detectó un foco de ondas lentes theta biparietotemporal. El coeficiente intelectual fue de 69.

El cariotipo de sangre periférica demostró la existencia de roturas cromosómicas en el 15 % de las células estudiadas en el paciente, siendo normal en los padres y hermanos, si bien en uno de estos últimos se apreció una hipoplasia del pulgar de la mano derecha. Tras un mes de ingreso y después de ser dado de alta no acudió a controles sucesivos (Tabla II).

Tres series con importantes signos de diseritropoyesis y megaloblastoides. Se hizo el diagnóstico de anemia de Fanconi tras la realización de cariotipo en sangre periférica y constatar un número aumentado de anomalías cromosómicas. A partir del tercer año de evolución y debido a la intensificación de la anemia se sometió a tratamiento corticoideo y androgénico así como a repetidas transfusiones de sangre lo que le ocasionaron a los 7 años de edad una hepatitis tipo B. A los 8 años es visto por primera vez en el hospital al presentar palidez, astenia y síntomas catarrales.

TABLA II. DATOS HEMATOLOGICOS AL DIAGNOSTICO

Caso	Hemat. 10 <sup>6</sup>	Hb. g/dl	VCM fl	Retic. %	Ganul. 10 <sup>3</sup>	Plaqu. 10 <sup>4</sup>	Hb F %
1	1,5	4,2	95	0,6	1,134	80	12,6
2	3,9	11,1	92	0,5	1,102	145	38
3	3,5	11,5	95	1,1	0,643	80	7,2
4	3,6	12,3	99	0,4	0,512	50	10,4

*Caso 2.* Paciente varón único hijo de la serie entre cuyos antecedentes familiares destaca una tuberculosis en el padre. Embarazo que cursa con metrorragias en el primer trimestre, parto a término eutóxico. Atresia anal intervenida en período neonatal lo que precisó hospitalización durante un mes. Entre los antecedentes patológicos, destacan la existencia de hipoplasia renal bilateral, ectopia de riñón izquierdo, tubulopatía proximal, reflujo vesicoureteral intervenido con hidronefrosis, infecciones urinarias de repetición e insuficiencia renal crónica y dolorrectosigma. A los 3 años de edad se detecta una anemia hiporregenerativa que va seguida un año más tarde de una trombopenia y posteriormente de una granulocitopenia. El estudio de la médula ósea demostró la existencia de una aplasia de las

*Exploración al ingreso.* Se observa hipotrofia estaturoponderal < P<sub>c</sub>3, epicanthus, «manchas café con leche» diseminadas por el tronco, soplo sistólico de origen anémico, testes en ascensor, fimosis, dientes con bordes irregulares así como macronephe y macrorquía de origen yatrógeno (Tabla II).

*Exploraciones complementarias.* En sangre periférica se aprecia anemia, leucopenia y trombopenia con reticulocitopenia. La hemoglobina fetal está elevada (38 %) siendo normal el resto. El metabolismo del hierro demuestra una elevación de la sideremia a 250 mcg/dl así como la ferritina 2.500 ng/ml. El estudio enzimático intraeritrocitario fue normal. El resto de los estudios hematológicos (test de Coombs, Ham, autohemólisis y resistencia

osmótica) se encontraron dentro de límites normales. La biopsia de médula ósea constató los hallazgos anteriormente descritos. El estudio de funcionalismo renal confirmó la existencia de una insuficiencia renal con elevación de las cifras de urea y creatinina y disminución del aclaramiento así como una tubulopatía proximal. Las pruebas de función hepática, aminoácidos en sangre y orina, así como el estudio cardiológico fue normal. La valoración endocrinológica mostró un hipocrecimiento con una prueba de secreción de GH muy disminuida, siendo normal las hormonas tiroideas y TSH, ritmo de cortisol, LH, FSH y tetosterona. La radiología de esqueleto demuestra la existencia de engrosamiento de la articulación interfalángica del pulgar. En el estudio cromosómico, un 20 % de las células evidencian roturas, siendo normal en los padres (Tabla II).

*Caso 3.* Paciente varón de cinco años y cuatro meses de edad, hijo único, cuyo embarazo cursó con crisis convulsivas generalizadas en el tercer trimestre instaurándose tratamiento con carbamazepina. Parto eutócico con somatometría al nacimiento normal. A los 10 días de edad se detecta anemia aguda con infección urinaria y reflujo vésico-ureteral bilateral de grado III-IV que evoluciona hacia la hidronefrosis realizándose corrección quirúrgica a los 8 meses.

Acude a nuestro Servicio para estudio y catalogación etiológica de hipotrofia ponderoestatural.

*Exploración al ingreso.* Peso y talla < P<sub>c</sub>3. A la exploración física se aprecia cuello corto, hiperpigmentación generalizada con numerosas «manchas café con leche» alternando con otras de tipo acró-mico, implantación baja de cabello, epicantus, hendiduras antimongoloides, microstomía, clinodactilia bilateral, sindactilia parcial en pies y paladar ojival (Tabla I).

*Exploraciones complementarias.* El estudio hematocitométrico demostró la existencia de una granulocitopenia con trombopenia y cifra de hematíes, hemoglobina y reticulocitos normal. La tasa de hemoglobina fetal se elevó a 7,2 % resultando normal la electroforesis y cuantificación del resto. El metabolismo del hierro fue normal así como la resistencia osmótica, autohemólisis, test de Coombs, test de Ham y enzimas intraeritrocitarios. Los niveles de ac. fólico y B<sub>12</sub> no se encontraron alterados. En el medulograma se apreció una marcada hipocelularidad con ausencia de megacariocitos, serie mieloide deprimida y la eritroide con celularidad normal y signos de diseritropoyesis.

La bioquímica sanguínea y urinaria fue normal, así como el funcionalismo renal, hepático y endocrinológico. El estudio inmunológico, las pruebas de absorción intestinal y la búsqueda de autoanticuerpos en suero no mostraron alteración alguna. La radiología solamente detectó, como anomalía destacable, la hipoplasia de la segunda falange del 5.º dedo de la mano. El estudio citogenético de linfocitos periféricos demostró la existencia de anomalías cromosómicas en el 35 % de las células (Tabla II).

*Caso 4.* Niña de 9 años y 5 meses de origen gitano-portugués primera hija de una serie de cuatro. Consanguinidad de segundo grado en padres. Embarazo no controlado, parto eutócico y período neonatal normal. Lactancia materna exclusiva prolongada. Desarrollo psicomotor normal con falta de escolarización. No se le han administrado vacunas. Ingresa en el hospital por proceso infeccioso agudo de vías respiratorias altas y marcada hipotrofia estaturoponderal.

*Exploración al ingreso.* Peso y talla < P<sub>c</sub>3. Hiperpigmentación generalizada de piel sobre la que destacan múltiples

«manchas café con leche» diseminadas por tronco, abdomen y glúteos. Cráneo con cara triangular, sinofrissis e inyección conjuntival. Fístula sacrococígea puntual centrada, mal implantación membranosa de pulgares, clinodactilia, piel ictiosisca y lívedo reticularis (Tabla I).

*Exploraciones complementarias.* Al ingreso se aprecia granulocitopenia y trombopenia con cifra de hematíes y hemoglobina normal acompañada de reticulocitos descendidos y VCM elevado (99 fl). La hemoglobina fetal se encuentra incrementada (10,4 %) con niveles de ac. fólico normal y de B<sub>12</sub> disminuidos. Metabolismo del hierro y concentración de aminoácidos en sangre y orina normales. La biopsia de médula ósea evidencia una hipoplasia celular que afecta fundamentalmente a las series mieloide y megacariocítica y en menor intensidad a la eritroide que muestra signos de diseritropoyesis y megaloblastoides. Bioquímica sanguínea y urinaria normal, así como el funcionalismo renal, hepático y endocrinológico. El estudio radiológico demuestra la existencia de megaapófisis transversa de C-7, escoliosis lumbar, impresiones digitiformes craneales y osteoporosis. El cariotipo demuestra roturas cromosómicas en el 24 % de las células estudiadas (Tabla II).

## DISCUSIÓN

Fue Fanconi en el 1927 el primer autor que describió clínica y hematológicamente la enfermedad, al estudiar a tres hermanos que asociaban pancitopenia y anomalías fenotípicas, individualizando el cuadro como anemia aplásica constitucional asociada a malformaciones congénitas. Posteriores estudios demostraron que dichos enfermos presentaban de forma constante anomalías cromosómicas y una mayor susceptibilidad

al desarrollo de enfermedades malignas (5, 6). En la actualidad, la puesta a punto de técnicas que permiten detectar una mayor sensibilidad de las células a agentes mutagénicos, ha permitido catalogar de forma precisa a los enfermos sintomáticos así como los que presentando la anomalía básica no desarrollaron ni anemia ni malformaciones congénitas (7). Ello ha cambiado los criterios de catalogación de los enfermos, definiéndose como anemias de Fanconi aquellos pacientes, niños o adultos, con hipersensibilidad demostrada cromosómica a los mutágenos (prueba de estrés clastogénico positiva) presenten o no anomalías físicas o enfermedades hematológicas (8).

A pesar de su baja incidencia, constituyendo el 10 % de las anemias aplásicas, ocupa dentro de las constitucionales la máxima frecuencia (60 %) (1, 2). La relación varones/hembras varía entre 1,4/1 a 3/2 según los diferentes autores, constatándose en los primeros un desarrollo más precoz de la sintomatología. En nuestros casos la relación es de 1/1 y se evidencia en los varones (a los 3 y 5 años de edad) la aparición de la clínica hematológica antes que en las hembras (6 y 9 años). El 80 % de los pacientes son diagnosticados entre los 2 y 13 años con una media de 7, siendo muy poco frecuente que la anemia aparezca en el primer año de vida y es excepcional en el período neonatal.

La transmisión genética es autosómica recesiva, padeciendo el cuadro clínico completo las formas homozigotas y sólo de forma parcial las heterozigotas. Así se han visto familias en los que algunos miembros evidencian de forma aislada las malformaciones congénitas y otros la alteración hematológica, correspondiendo posiblemente a formas heterozigotas (7). Este hecho lo hemos podido evidenciar en nuestro caso 2 en el que un hermano presentaba una hipoplasia del primer dedo

de la mano sin alteraciones hematológicas evidenciables hasta ese momento. Entre el 10 a 20 % de las familias estudiadas se ha encontrado consanguinidad en los padres y en la serie publicada en nuestro país por GASTEARANA (4), 4 de los 6 casos descritos eran de raza gitana y de procedencia portuguesa lo que hace pensar que la endogamia existente en estos grupos de población conlleve a un alto índice de consanguinidad como factor predisponente. Dos de nuestros niños tenían el mismo origen gitano-portugués lo que refuerza dicha hipótesis.

Las malformaciones fenotípicas más frecuentes son las anomalías de la pigmentación cutánea, microsomía, alteraciones esqueléticas y anomalías renales (Tabla I), si bien se pueden encontrar en cualquier sistema o aparato. A pesar del hipocrecimiento casi constante, las insuficiencias endocrinológicas son raras en la anemia de Fanconi siendo descritas de forma excepcional déficits en la secreción de hormona de crecimiento (9, 10, 11). En uno de nuestros enfermos (caso 2) hemos evidenciado un déficit total de secreción de GH, siendo éste el que presentó una talla más retrasada.

El fracaso medular se produce gradualmente siendo la serie inicialmente afectada la roja. La anemia suele ser normocrónica y discretamente macrocítica con elevación constante de la hemoglobina fetal generalmente superior al 5 %, evidenciando la puesta en marcha de una eritropoyesis de estrés con características fetales como lo demuestra la relación  $F_o/F_l$  constatada en uno de nuestros casos (7). El estudio de médula ósea difiere poco del encontrado en otras anemias aplásicas, si bien cabe destacar en ésta como hecho más constante, la presencia de zonas de hiperplasia sobre todo en los estadios precoces, lo que incluso produce en la serie roja una reticulocitosis periférica, así como importantes

signos de fallo madurativo (diseritropoyesis, megaloblastosis). Estos focos hiperplásicos tienden a desaparecer a medida que progresla la enfermedad.

Las alteraciones cromosómicas es el hallazgo más característico y definitorio de la enfermedad. Se pueden constatar en linfocitos de sangre periférica así como en fibroblastos, siendo las más frecuentes las roturas, hendiduras, intercambio de material genético y endorreduplicaciones en proporción superior al 10 % de las metáfases estudiadas, límite considerado como normal (Fig. 2) (4, 5, 7). Las aberraciones cromosómicas en la AF no siempre se manifiestan espontáneamente como en nuestros casos. En ocasiones y sobre todo en los heterozigotos, es necesario someter a las células a un estímulo mutagénico. Ello se consigue utilizando radiaciones, agentes alquilantes o el virus SV-40 (6, 12). Con esta finalidad, se ha ideado un test citogenético basado en la hipersensibilidad de las células a la mitomicina C, la cual es capaz de producir en cultivo anomalías cromosómicas en los enfermos y no en los sujetos sanos (8). Esta prueba, conocida también como test clastogénico, se ha encontrado positiva tanto en los homozigotos sintomáticos como en los heterozigotos.

En un reciente estudio realizado por SCHINDLER y cols. han demostrado la existencia de correlación entre las anomalías cromosómicas y la proliferación de células malignas (13). Así dichos autores demuestran que la triplicación que afecta al segmento q 12-32 del cromosoma 1 podría originar una línea de células anormales que representaría un clon preleucémico de origen monocítico. Por otra parte se ha evidenciado que las alteraciones cromosómicas detectadas en la AF se asemejan a las halladas en las leucemias. Ello coincide con el hecho de una mayor predisposición a desarrollar leucosis y tumores malignos

(leucemias mielomonocíticas y monocíticas, hepatomas, carcinoma de lengua, vagina, ano, esófago, mama, etc.) en los enfermos y familiares.

La alteración celular en la AF aunque se expresa en mayor grado en la hematopoyesis, afecta a otras células del organismo como se ha demostrado mediante cultivos de linfocitos y fibroblastos sometidos a estímulos mutagénicos. Todo parece indicar que en esta enfermedad ciertas células orgánicas con actividad mitótica y quizás afectadas por patrones genéticos, presentan una hipersensibilidad a agentes mutágenos ambientales, que no producirían daño alguno en la población normal. Según esto, las anomalías cromosómicas, la aplasia medular, las malformaciones congénitas e incluso la mayor predisposición al padecimiento de enfermedades malignas, sería la expresión de la actuación de dichos mutágenos en períodos diferentes del desarrollo y sobre diferentes estirpes celulares que tienen disminuido su dintel de resistencia. Hoy es prácticamente aceptado por todos los autores, que el fallo se encuentra a nivel de los mecanismos de reparación del DNA (polimerasas reparadoras), por lo que se le clasifica dentro de los síndromes de inestabilidad cromosómica (14).

El pronóstico a largo plazo de estos enfermos con tratamiento sintomático exclusivo se cifra en unos 2 años de vida. Mediante la terapéutica androgénica éste se ha prolongado a 8. A diferencia de lo que ocurre en la anemia aplásica adquirida, la de Fanconi responde mejor a la terapéutica androgénica. Así, se cifra que un 75 % de los casos con respuesta positiva de forma total o parcial a dicha terapia (7, 15). En dos de nuestros enfermos, hemos constatado una recuperación parcial y pasajera tras la administración de andrógenos, no modificándose en ningún caso la serie plaquetaria (Fig. 1). El trasplante de médula

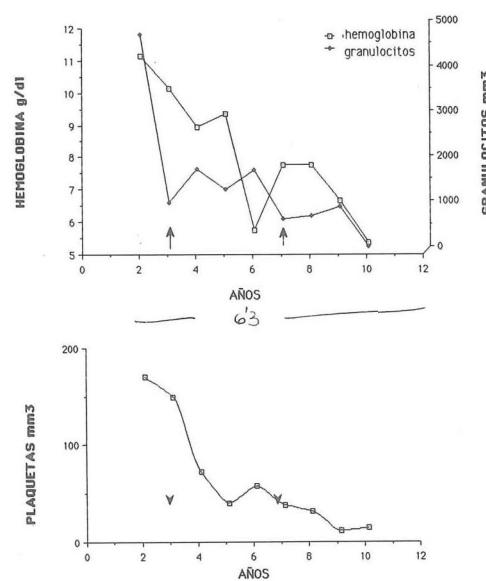


FIG. 1. Evolución de los valores hematológicos desde el diagnóstico hasta la muerte del paciente 2. Las flechas indican los momentos de administración de andrógenos

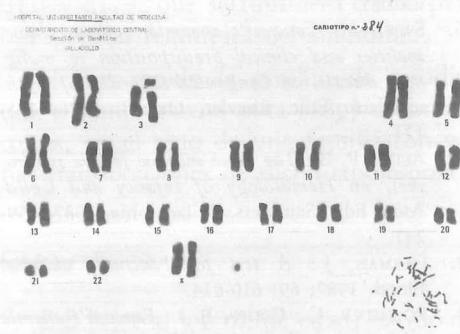


FIG. 2. Cariotipo de la paciente 1, donde se aprecian las roturas y estrangulamientos cromosómicos

ósea se ha empleado en algunos casos (16) sin poderse evaluar en la actualidad su eficacia. Este proceder presenta en la AF peculiaridades, y así se evidencia que el rechazo es raro pero se ha descrito una elevada incidencia de severas reacciones de

injerto contra huésped así como problemas en el acondicionamiento farmacológico debido a la mayor susceptibilidad de los linfocitos a la ciclofosfamida. Con el suero antilinfocitario los resultados son contradictorios (17).

Por último y como conclusión podemos destacar las siguientes reglas prácticas

en relación con la AF: 1) No esperar diagnosticar el cuadro hematológico al nacimiento. 2) Realizar cariotipo en todas las anomalías congénitas, especialmente en las óseas y renales. 3) Hacer cariotipo en todas las anemias aplásicas de etiología incierta.

#### BIBLIOGRAFIA

- ALTER, B. P.; POTTER NULI, F. P.: *Clasificación y etiología de las anemias aplásicas en Clínica Hematológica 6/3.* Edit. Salvat, Barcelona, 1979; 2-37.
- WILLOUGHBY, L. N. M.: *Paediatric Haematology.* Edit. Churchill Livingstone, London, 1977; 44-69.
- DASI, C. M. A.; CALVO, R. F.: *Anemias aplásicas constitucionales. Anemia de Fanconi.* Anal. Esp. Pediatr. 1982; (supl. 12) 17: 134-141.
- GASTEARANA, J.; GIRALT, M.; ORÚE, M. T.: *Fanconi's Anemia.* Clinical study of six cases. Amer. J. Pediatr. Hematol. 1986; 8: 173-178.
- BEARD, M. E. J.: *Fanconi's anaemia,* en *Congenital Disorders of Erythropoiesis.* Edit. Elsevier, Oxford, 1976; 103-114.
- SWIFT, M.: *Fanconi's anaemia: cellular abnormalities and clinical predisposition to malignant disease,* en *Congenital Disorders of Erythropoiesis.* Edit. Elsevier, Oxford, 1976; 115-124.
- ALTER, P. B.: *The bone marrow failure syndromes,* en *Hematology of Infancy and Childhood.* Edit. Saunders, Philadelphia, 1987; 159-241.
- GERMAN, J.: *A test for Fanconi's anemia.* Blood, 1987; 69: 610-614.
- POCHEDLY, C.; COLIPP, P. J.: *Fanconi's anemia with growth hormone deficiency.* J. Pediatr. 1971; 79: 93-99.
- ZACHMANN, M.; ILLIG, R.: *Fanconi's anemia with isolated growth hormone deficiency.* J. Pediatr. 1972; 80: 159-161.
- CLARKE, W. L.; WELDON, V. V.: *Growth hormone deficiency and Fanconi's anemia.* J. Pediatr. 1975; 86: 814-817.
- BARRIOS, L.; CABALLÍN, M. R.; MIRÓ, R.: *Síndromes de instabilidad cromosómica.* Medicina, 1987; 100: 4.234-4.237.
- SCHINZLER, D.; KUBBIES, M.; HOEHN, H.: *Confirmation of Fanconi's anemia and detection of a chromosomal aberration (lq 12-32 tryplication) via BDRDU/Hoechst Flow Cytometry.* Amer. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1987; 9: 172-178.
- LIPTON, J. M.; NATHAN, D. G.: *Aplasia and hypoplastic anemia.* Pediatr. Clin. Nort. Amer. 1980, 27: 217-237.
- CLAUSEN, N.: *Estudio de población sobre anemia aplásica en niños. Incidencia, etiología y evolución.* Acta. Pediatr. Scand. 1986; 3: 69-75.
- MARTÍNEZ, J. M.; SANZ, M. A.; MARTY, M. L.: *Transplante de médula ósea en la anemia de Fanconi.* Sangre, 1981; 26: 380-382.
- GLUCKMAN, E.; DEVERGIE, A.; FAILLE, A.: *Action du sérum antilymphocyte dans les aplasies médullaires graves.* Nouvelle Presse Médicale, 1978; 7: 439-443.