



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SÍNDROME SHWACHMAN - DIAMOND.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MARY ÁNGELA REIGLE PEDRET

TUTORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi mamá.

Georgina Pedret Sibert

Jamás podré agradecerte suficiente todo lo que me has dado durante mi vida. Te amo y te admiro por la persona que eres, por tu cariño, ternura, inteligencia y optimismo. Tu valentía y determinación me han servido de inspiración para alcanzar mis metas, y seguir adelante a pesar de las dificultades encontradas en el camino. Siempre he contado con tu apoyo y espero que sepas que de igual manera siempre podrás contar conmigo!

Gracias por compartir conmigo las alegrías y satisfacciones que he tenido durante estos años de formación profesional, así como por tus abrazos y paciencia en momentos difíciles. Sin tu apoyo difícilmente habría sido posible esta tesina, por lo que representa un triunfo de las dos.

A mi tutora.

Esp. Luz del Carmen González García.

Gracias doctora por su tiempo y apoyo en la creación de esta tesis. La recordaré con afecto y admiración por la dedicación a sus alumnos, sus amplios conocimientos, memoria envidiable y sentido del humor.

A mis profesoras.

Nancy Arzate Mora y Silvia Maldonado Frías

Por el apoyo que me ofrecieron en momentos difíciles a lo largo de mis estudios.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| INTRODUCCIÓN | 8 |
| 1. DEFINICIÓN | 9 |
| 1.1 Marco histórico. | 10 |
| 2. EPIDEMIOLOGÍA | 14 |
| 3. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA | 16 |
| 3.1 Páncreas. | 16 |
| 3.2 Hueso | 20 |
| 3.2.1 Anatomía externa de huesos largos. | 20 |
| 3.2.2 Médula ósea. | 22 |
| 3.2.2.1 Hematopoyesis. | 24 |
| 3.2.2.1.1 Neutrófilos, eritrocitos y Plaquetas. | 26 |
| 4. ASPECTOS DE BIOLOGÍA, BIOQUÍMICA Y GENÉTICA | 30 |
| 4.1 Mitosis | 30 |
| 4.2 Síntesis de proteínas | 34 |
| 4.2.1 Transcripción | 36 |
| 4.2.2 Corte y empalme génico | 37 |
| 4.2.3 Traducción | 38 |
| 4.3 Ribosomas | 42 |
| 5. ETIOLOGÍA | 44 |

| | |
|---|-----------|
| 5.1 Aspectos genéticos del síndrome | 44 |
| 5.1.1 Isocromosoma i(7)(q10) | 45 |
| 5.2 Patofisiología molecular | 47 |
| 5.2.1 El gen <i>SBDS</i> y la biogénesis ribosómica. | 47 |
| 5.2.2 El gen <i>SBDS</i> y precursores hematopoyéticos | 48 |
| 5.3 Proteína <i>SBDS</i> e inestabilidad genómica | 49 |
| 6. CUADRO CLÍNICO | 52 |
| 6.1 Manifestaciones clínicas del síndrome Shwachman-Diamond. | 52 |
| 6.1.1 Características gastrointestinales y de crecimiento | 52 |
| 6.1.2 Anormalidades hematológicas | 54 |
| 6.1.3 Anormalidades óseas. | 57 |
| 6.1.4 Anormalidades cerebrales. | 58 |
| 6.1.5 Manifestaciones odontológicas. | 61 |
| 7. DIAGNÓSTICO. | 64 |
| 7.1 Pruebas de laboratorio | 68 |
| 7.1.1 Enzimas pancreáticas. | 68 |
| 7.1.2 Elastasa fecal | 69 |
| 7.1.3 Prueba de sudor | 69 |
| 7.1.4 Prueba cuantitativa para grasa en heces | 71 |
| 7.1.5 Tiempo de protrombina | 72 |
| 7.1.6 Biopsia de médula ósea | 72 |
| 7.1.7 Densitometría ósea (DMO) | 74 |

| | |
|---|------------|
| 7.1.8 Microarreglos | 76 |
| 8. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO | 81 |
| 8.1 Disfunción pancreática y nutrición | 81 |
| 8.2 Tratamiento de anomalías óseas. | 81 |
| 8.3 Desarrollo neurológico | 82 |
| 9. COMPLICACIONES | 84 |
| 9.1 Citopenias | 84 |
| 9.2 Leucemia mieloide aguda | 86 |
| 9.3 Mielodisplasia | 87 |
| 10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL | 91 |
| 10.1 Enfermedades de disfunción pancreática | 91 |
| 10.1.1 Fibrosis quística | 91 |
| 10.1.2 Síndrome Johanson-Blizzard | 93 |
| 10.1.3 Síndrome De Pearson | 95 |
| 10.2 Enfermedades de Disfunción de Médula Ósea | 96 |
| 10.2.1 Anemia Diamond-Blackfan | 96 |
| 10.2.2 Anemia De Fanconi | 98 |
| 10.2.3 Disqueratosis Congénita | 99 |
| 10.3 Enfermedades Neutropénicas | 101 |
| 10.3.1 Neutropenia Congénita de Kostmann | 101 |
| 10.3.2 Neutropenia Cíclica | 103 |
| 10.4 Enfermedad de Displasia Esquelética | 104 |
| 10.4.1 Síndrome Hipoplasia de Cartílago-Cabello | 104 |
| 11. REPORTE DE CASOS | 106 |

| | | |
|--|-----------|-------|
| 12. ENFOQUE ODONTOLÓGICO | | . 118 |
| 12.1 Anemia ferropénica | | . 118 |
| 12.2 Anemia aplásica | | . 118 |
| 12.3 Trombocitopenia | | . 121 |
| 12.4 Neutropenia | | . 123 |
| 12.5 Manejo del paciente con leucemia | | . 126 |
| 12.6 Manifestaciones bucales de leucemia | | . 127 |
| CONCLUSIONES. | | . 129 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. | | . 131 |



INTRODUCCIÓN

El síndrome Shwachman-Diamond se puede definir manera resumida como una enfermedad rara, con base genética, que afecta a múltiples sistemas del organismo. Por ser un trastorno poco común no se encuentran datos estadísticos precisos de México, pero sí existen informes de casos clínicos, los cuales se describen aquí.

Es importante que el cirujano dentista conozca las características sobresalientes del síndrome ya que es posible que se presente un paciente con las manifestaciones clínicas aquí descritas, pero que no haya sido diagnosticado con el síndrome. En tal caso, se llevaría a cabo la interconsulta con otros especialistas médicos como hematólogos, gastroenterólogos y genetistas, de ser posible. Si ha sido diagnosticado, es de suma importancia que el cirujano dentista mantenga una estrecha vinculación con los médicos tratantes a fin de brindar una atención integral. Además, en la medida que conozca el trasfondo genético, se estará en una mejor posición para orientar al paciente.

Como se mencionó anteriormente, es un síndrome que afecta a múltiples sistemas, siendo uno de ellos el hematopoyético. Es bueno recordar la gran relevancia de conocer cualquier tipo de alteración en la inmunidad y hemostasia de estos pacientes, e incluso de cualquier paciente, para planear el tipo de intervenciones a realizar así como prever posibles complicaciones en el consultorio dental.

1. DEFINICIÓN

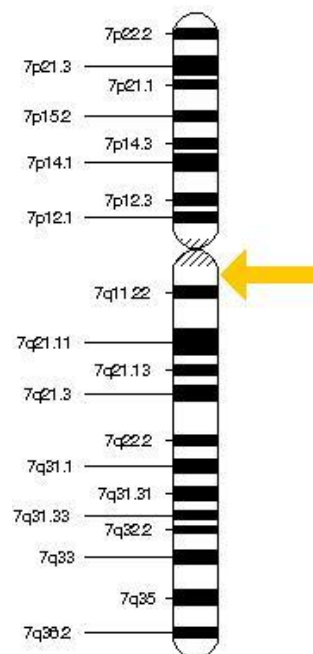
Antes de proporcionar una definición del síndrome, por tratarse de una enfermedad rara, es conveniente aclarar este término.

A mediados de los años 80, se emplea por vez primera el concepto de enfermedades raras en los Estados Unidos de Norte América (EEUU) ¹. Se aplica en ese país a una incidencia menor de un caso por cada 200,000 individuos. ^{1,2}

En la Unión Europea se refiere a una prevalencia por debajo de 5 casos por cada 10,000 personas. No obstante, el Reino Unido, Dinamarca y Suecia mantienen criterios diferentes. ¹

El síndrome de Shwachman-Diamond es una enfermedad autosómica recesiva, rara y multisistémica ³ causada en alrededor del 90% de los casos por mutaciones en el gen *SBDS* ⁴ (siglas en inglés Shwachman-Bodian-Diamond syndrome), localizado en el cromosoma 7q11.21.

Fig. 1. Localización del gen *SBDS* en el cromosoma 7. ¹¹⁶





Las mutaciones son bialélicas y traen como resultado la baja síntesis de la proteína SBDS. Aparentemente una ausencia total de la proteína SBDS no es compatible con la vida, como lo han demostrado algunos experimentos con ratones. Además, no se han encontrado pacientes con una expresión nula de la proteína.^{5, 6}

Otra definición del síndrome contempla una triada básica de manifestaciones clínicas: disfunción de médula ósea, insuficiencia pancreática y anomalías esqueléticas. No obstante, también puede afectar hígado, riñones, dientes, y el sistema inmune.⁷

Es común que los pacientes presenten neutropenia, pero también pueden manifestar trombocitopenia y anemia. En muchos casos hay cambios cromosomales en la médula ósea de los pacientes con este síndrome.⁴ La disfunción medular los predispone a la leucemia y mielodisplasia.^{5, 8}

El síndrome de Shwachman-Diamond es también conocido con los siguientes nombres:⁹

- ✚ Insuficiencia pancreática y disfunción de médula ósea
- ✚ Síndrome Shwachman-Bodian
- ✚ Síndrome Shwachman-Bodian-Diamond
- ✚ Lipomatosis pancreática o lipomatosis pancreática congénita

1.1 MARCO HISTÓRICO

En 1961 los médicos franceses Nezelof y Watchi describieron la enfermedad como hipoplasia lipomatosa congénita del páncreas exocrino^{9, 10}, en la revista francesa Archives françaises de pédiatrie.

En 1964, Shwachman, Diamond, Oski y Khaw, describieron el síndrome como una nueva entidad que se caracteriza por insuficiencia pancreática, hipoplasia de médula ósea y neutropenia. La distinguieron de la fibrosis quística por la



ausencia de complicaciones pulmonares y pruebas de sudor normales.¹¹ A continuación se mencionan algunos de datos del artículo original.

En el estudio de Shwachman, et al, se describen 6 casos de niños que a diferentes edades fueron internados en el hospital pediátrico. Uno ingresó por problemas iniciales de otitis media, mientras que los demás ingresaron por problemas diarreicos y retraso en el desarrollo. Al momento de la primera exploración física, 4 tenían un peso y estatura inferiores al tercer percentil.¹²

Presentaron en un momento u otro neutropenia e insuficiencia pancreática; fue nula la presencia de las enzimas tripsina, lipasa y amilasa en el duodeno. A pesar de la insuficiencia pancreática, sólo 2 pacientes tuvieron deficiencias en la absorción de vitamina A. La edad en que se manifestaron los síntomas varió desde los 2 meses hasta un año de edad. En 5 de los pacientes, los aspirados de médula ósea mostraban hipocelularidad. Mediante radiografías se determinó que la edad ósea de 4 de los pacientes era considerablemente menor a su edad cronológica. Después de analizar estos casos, los autores concluyeron que habían hallado un nuevo síndrome que se caracterizaba por diarrea, retraso en el desarrollo durante la infancia, insuficiencia pancreática, hemoglobina fetal elevada y neutropenia asociada a hipoplasia de médula ósea. A diferencia de la fibrosis quística, las pruebas de sudor son normales y no hay presencia de enfermedad pulmonar.¹²

Harry Shwachman, un pediatra especializado en fibrosis quística, y Louis K Diamond, un hematólogo, trabajaban en el Children's Hospital Medical Center, en Boston. A continuación, una fotografía de ambos médicos.

Fig. 2. La foto de la izquierda corresponde a Harry Shwachman y la de la derecha a Louis K. Diamond. ¹¹⁷



Casi al mismo tiempo, desde el Great Ormand Hospital en Londres, Martin Bodian, pediatra y patólogo publicó un artículo describiendo a dos pacientes con insuficiencia pancreática congénita, con tejido adiposo, y anemia refiriéndose además a casos similares descritos en artículos médicos. Como reconocimiento a las aportaciones de Bodian, en Europa frecuentemente se designa al síndrome como síndrome Shwachman-Bodian-Diamond. ¹³

Fig. 3. Fotografía de Martin Bodian. ¹¹⁷



En 1967 Burke, Colebatch, Anderson y Simons refieren que la insuficiencia pancreática es poco frecuente en pacientes pediátricos, a menos de que



padezcan de fibrosis cística. Describen los síntomas de 19 de sus pacientes y confirman la asociación entre insuficiencia pancreática y neutropenia crónica. A pesar de ser un síndrome raro, consideran que es la causa más frecuente de disfunción pancreática una vez descartado el diagnóstico de fibrosis cística. Observan además cambios radiológicos de disostosis metafisiaria¹⁴, y desde entonces también se incluye la condrodisplasia metafisiaria en la descripción del síndrome.¹³ En 1968 Goldstein y otros antes que él denominaban al síndrome como lipomatosis congénita del páncreas.⁹

En 1973, en Inglaterra, todavía se usaba otra nomenclatura del síndrome. Por ejemplo, Doe describe dos pacientes con signos como esteatorrea, insuficiencia pancreática y trombocitopenia, entre otros. Se refiere al cuadro clínico como insuficiencia pancreática exocrina congénita, neutropenia y disgammaglobulinemia.¹⁵

Con base en la bibliografía citada por la OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)⁹ parece ser que la primera vez que se emplea el nombre de Shwachman para describir el síndrome fue en 1972, y en conjunto con Diamond fue hasta el año de 1991.

En 2003 Boocock y colegas fueron los primeros en describir mutaciones en el gen *SBDS* en la región centromérica del cromosoma 7q11, en varios pacientes que presentaban el fenotipo del síndrome Shwachman-Diamond. A partir de entonces, en aproximadamente 90% de los pacientes con este síndrome se han detectado mutaciones bialélicas en el gen *SBDS*.³



2. EPIDEMIOLOGÍA

Parece no haber consenso respecto a la incidencia del síndrome de Shwachman-Diamond, ya que hay discrepancias en los datos proporcionados por diferentes autores. A continuación se mencionan las cifras encontradas.

Brown y Buchdahl, en 2008, señalan una prevalencia que oscila entre 1:100,000 y 1:200,000 nacidos vivos. ¹⁰

Figuroa, et al, (México, 2008) mencionan en su artículo una incidencia de un caso por cada 100 mil nacimientos. ¹⁶

Piccoli y Liacourus (2008) señalan que el fenotipo del síndrome es sumamente diverso, y por tanto también las manifestaciones clínicas, por lo que no se conoce a ciencia cierta su prevalencia exacta. Se estima una incidencia de un caso por cada 75,000 individuos. ¹⁷ Hassan, et al, mencionan esta misma cifra en un artículo de 2009. ¹⁸

Es la segunda causa más común de insuficiencia pancreática exocrina, después de la fibrosis quística. Asimismo, es la tercera causa más común de falla medular heredada después de la anemia de Fanconi y el síndrome de Diamond-Blackfan. ¹⁷

En Israel, Tamary, et al, (2010) establecieron un registro nacional de síndromes congénitos de falla medular de 127 pacientes diagnosticados con este tipo de síndromes desde 1966 hasta 2007. Del total se detectaron 3 pacientes son síndrome Shwachman-Diamond, que representa el 2% de los pacientes estudiados. ¹⁹

En 2011 Donadieu, et al, publican un artículo acerca de neutropenia congénita y hacen referencia a un estudio en Francia que se basó en el registro nacional de enfermedades de inmunodeficiencia primaria. En diciembre de 2006, se registraron 374 casos de neutropenia congénita y se calculó una prevalencia para esta condición de aproximadamente $6.2/10^6$, o sea, 6.2/1,000,000. De



los 374 casos, 30% presentaban el síndrome Shwachman-Diamond.²⁰ Por lo anterior, se podría calcular entonces una prevalencia de aproximadamente 1.9/1,000,000 de casos de Shwachman-Diamond.

Los mismos autores señalan que en 2003 se identificaron 731 casos (de neutropenia congénita) en el Registro Internacional de Neutropenia, que comprendía datos provenientes de EEUU, Canadá, Australia y Europa (sin incluir a Francia), con una población de aproximadamente 700 millones. Se calculó entonces la prevalencia en 0.7 por millón de habitantes. Consideran que en el conjunto de esos países se pueda hablar de una prevalencia mínima de 6 de casos (de neutropenia congénita) por millón de habitantes.²⁰ De igual modo, se podría pensar en una prevalencia de 1.8 casos del síndrome Shwachman-Diamond por millón de habitantes, en esa región geográfica.

La edad promedio que se diagnostica el síndrome es de un año y la esperanza de vida promedio es de 35 años.¹⁸ Hay una prevalencia un poco mayor en los hombres, ya que la relación de hombre-mujer es de 1.7 a 1.^{16, 17}

3. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

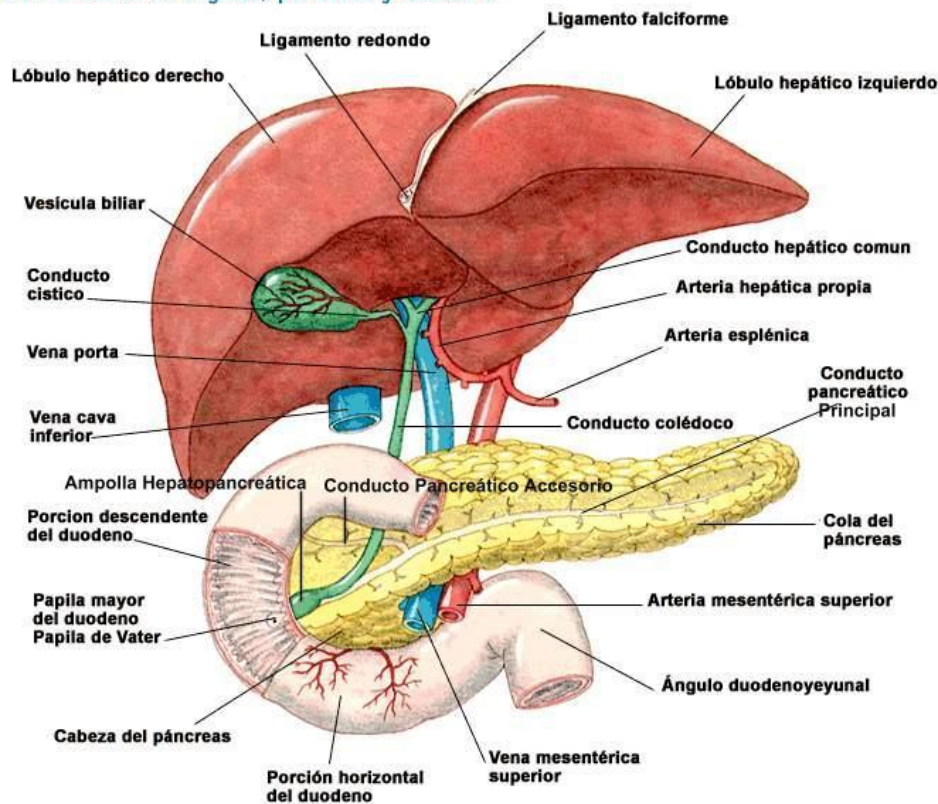
En este capítulo se abordarán los temas del páncreas y de los huesos largos por su relación con el cuadro clínico del síndrome Shwachman-Diamond.

3.1 PÁNCREAS

Páncreas. Es un órgano retroperitoneal, ubicado detrás de la curvatura mayor del estómago. Mide aproximadamente de 12 a 15 cm de largo y 2.5 cm de ancho. Su forma es alargada, constituido por tres partes: cabeza, cuerpo y cola.²¹ La cabeza descansa sobre la curva cóncava del duodeno, aproximadamente a la altura de los cuerpos vertebrales L2/3. El cuerpo y la cola se ubican a una altura aproximada de los cuerpos vertebrales L1/L2 y T12/L1 respectivamente.²²

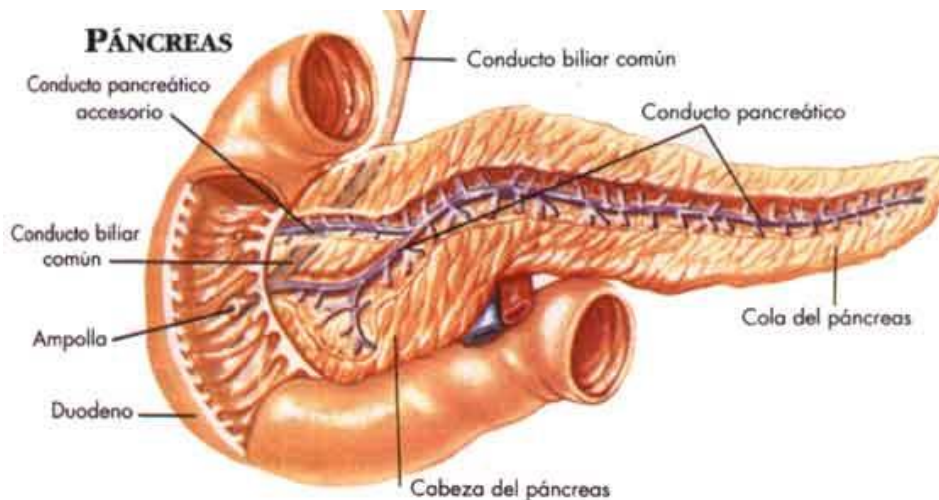
Figura 4. Anatomía y localización del páncreas.²³

Visión anterior de hígado, páncreas y duodeno



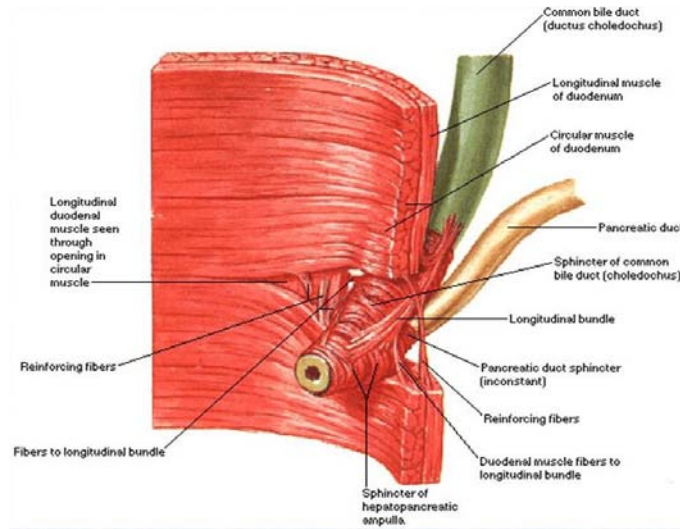
Dentro del páncreas existen dos conductos principales; ambos comunicados con el duodeno. Generalmente el conducto mayor, denominado **conducto pancreático**, se conecta con el **conducto colédoco** (proveniente del conducto común del hígado y vesícula biliar) y forman la **ampolla hepatopancreática**; se comunica a la porción descendente del duodeno en la **papila mayor del duodeno (o papila duodenal mayor** ²⁴). Alrededor de la papila está el esfínter de la papila. El otro conducto, denominado **conducto pancreático accesorio** drena en el duodeno por la **papila menor del duodeno** ²⁵ (o **papila duodenal menor** ²⁴), aproximadamente a unos 2.5 cm por encima de la papila mayor. ²¹

Figura 5. Localización de conductos pancreáticos ²⁶



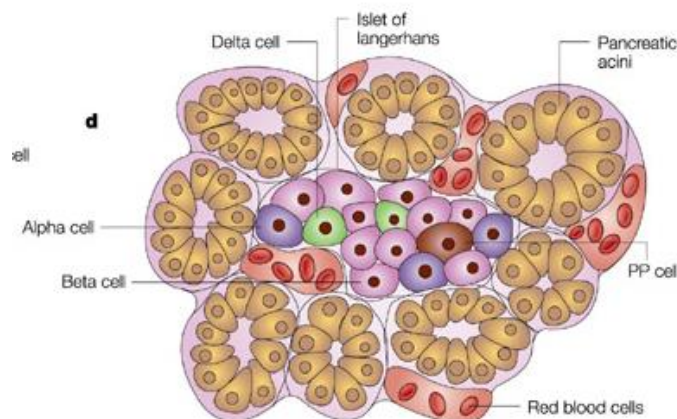
Alrededor de última porción del conducto pancreático, se encuentra el **esfínter del conducto pancreático**. El **esfínter del conducto colédoco** rodea la terminación de éste y el **esfínter de la ampolla** se ubica alrededor de la ampolla hepatopancreática. Estos esfínteres son de músculo liso y controlan el flujo de bilis y de jugo pancreático hacia la ampolla, e impiden el reflujo del contenido del duodeno hacia la ampolla. ²⁴

Figura 6. Localización de esfínteres pancreáticos ²⁷



Histológicamente, el páncreas posee dos tipos de acinos, con funciones distintas. Alrededor del 99% de estas células glandulares son exocrinas. Secretan el jugo pancreático, formado por líquido y enzimas digestivas. El 1% restante tiene la función endocrina y está formado por islotes pancreáticos o islotes de Langerhans. En este caso, se secretan las hormonas insulina, glucagón, somatostatina y el polipéptido pancreático. ²¹ En la siguiente figura se ilustra la ubicación de las diferentes células que conforman los islotes de Langerhans.

Fig. 7. Estructura general del islote de Langerhans. ¹¹⁸





Jugo pancreático. El páncreas produce alrededor de 1.2 a 1.5 litros de jugo pancreático al día. Está compuesto por agua, algunas sales, bicarbonato de sodio y varias enzimas.²¹ En el siguiente cuadro se enlistan con sus funciones correspondientes.

Cuadro 1. Resumen de enzimas exocrinas del páncreas

| Proenzima | Enzima | Molécula que transforman |
|---------------------|---------------------|--------------------------|
| | Amilasa pancreática | Almidón |
| Tripsinógeno | Tripsina | Proteínas |
| Quimotripsinógeno | Quimotripsina | |
| Procarboxipeptidasa | Carboxipeptidasa | |
| Proelastasa | Elastasa | |
| | Lipasa pancreática | Triglicéridos |
| | Ribonucleasa | Ácidos nucleicos |
| | Desoxirribonucleasa | |

Fuente propia consultando Tortora GJ, Derrickson B. *Principios de anatomía y fisiología*. 11ª edición. Ed. Médica Panamericana. México, DF, 2006, pp. 923- 924

Para evitar que las enzimas ataquen al mismo páncreas, muchas se producen en forma inactiva. Tal es el caso de la tripsina, que se secreta como tripsinógeno. El llegar al intestino delgado, se transforma en tripsina por su interacción con la enzima enterocinasa. Ya en el duodeno, la tripsina actúa de forma similar sobre las proenzimas quimotripsinógeno, procarboxipeptidasa y proelastasa.²¹

Función endocrina. Esta función se realiza mediante hormonas secretadas por las diversas células que conforman los islotes de Langerhans.²¹ En el siguiente cuadro se describen los tipos de células y las hormonas que secretan.



Cuadro 2. Resumen de hormonas endógenas del páncreas.

| Tipo de célula | Porcentaje de las células de islotes | Hormona secretada |
|-------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| Alfa o células A | 17% | Glucagón |
| Beta o células B | 70% | Insulina |
| Delta o células D | 7% | Somatostatina |
| Células F | 6% | Polipéptido pancreático |

Fuente propia consultando Tortora GJ, Derrickson B. *Principios de anatomía y fisiología*. 11ª edición. Ed. Médica Panamericana. México, DF, 2006, pp. 649

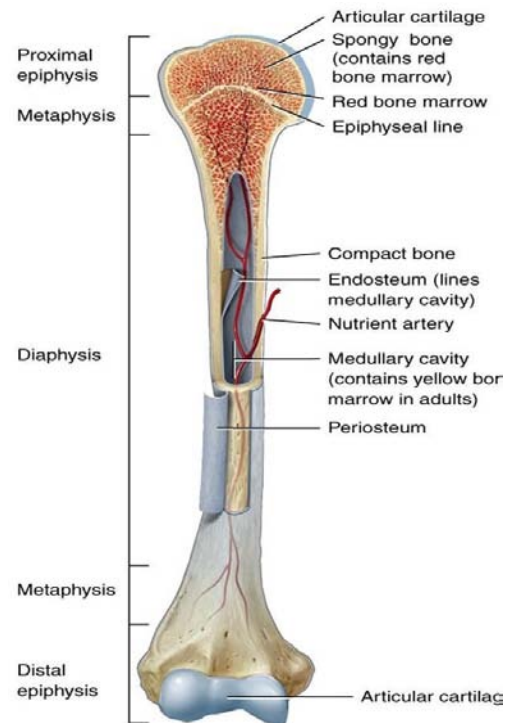
El glucagón eleva el nivel de glucosa sanguínea y la insulina la disminuye. La somatostatina actúa sobre las células alfa y beta, inhibiendo la secreción de glucagón e insulina. También disminuye la absorción de nutrientes desde el tubo digestivo. La secreción de enzimas exocrinas del páncreas y de la somatostatina se inhibe con el polipéptido pancreático. De igual modo, esta hormona inhibe la contracción de la vesícula biliar. ²¹

3.2 HUESO

3.2.1 ANATOMÍA EXTERNA DE HUESOS LARGOS

Se describe parte de anatomía de los huesos porque una de las manifestaciones del síndrome (disostosis metafisiaria) involucra precisamente las metafisis óseas. Se observa este fenómeno más frecuentemente en las cabezas femorales, pero también puede presentarse en rodillas, cabezas humerales, muñecas, tobillos y vértebras. ²⁸

Figura 8. Diagrama del húmero. ²⁹



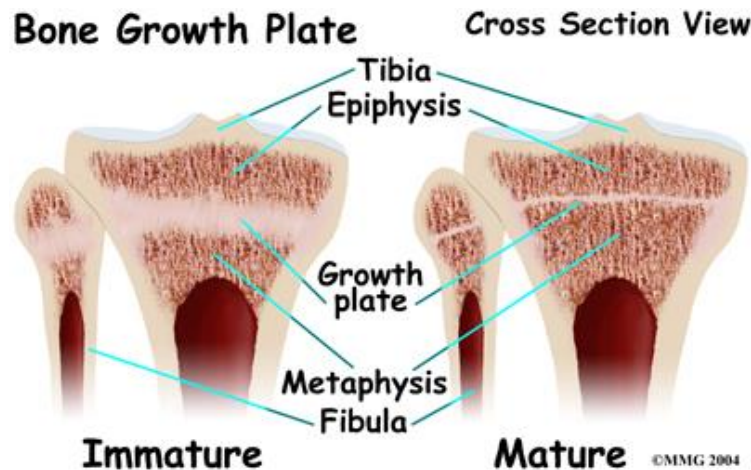
(a) Partially sectioned humerus (arm bone)

La estructura macroscópica del hueso comprende las siguientes partes: ²¹

- ✚ Diáfisis. Es el cuerpo del hueso.
- ✚ Epífisis. Son las terminaciones proximal y distal del hueso.
- ✚ Metáfisis. Son las regiones de hueso maduro donde la diáfisis se une a las epífisis. El hueso esponjoso de las epífisis y las metáfisis contiene la **médula ósea roja** (en los niños). En un hueso en crecimiento, cada metáfisis incluye la **placa epifisiaria o cartilago de crecimiento**. Cuando el hueso ya no crece longitudinalmente, el cartilago de la placa epifisiaria es reemplazado por hueso; la estructura ósea resultante se denomina **línea epifisiaria**. ²¹

En la siguiente figura se compara la estructura de la placa epifisiaria, la epífisis y la metáfisis de un hueso infantil con un hueso adulto. Se muestra un corte transversal de la parte superior de la tibia y del peroné. ³⁰

Figura 9. Comparación de estructuras óseas. ³⁰

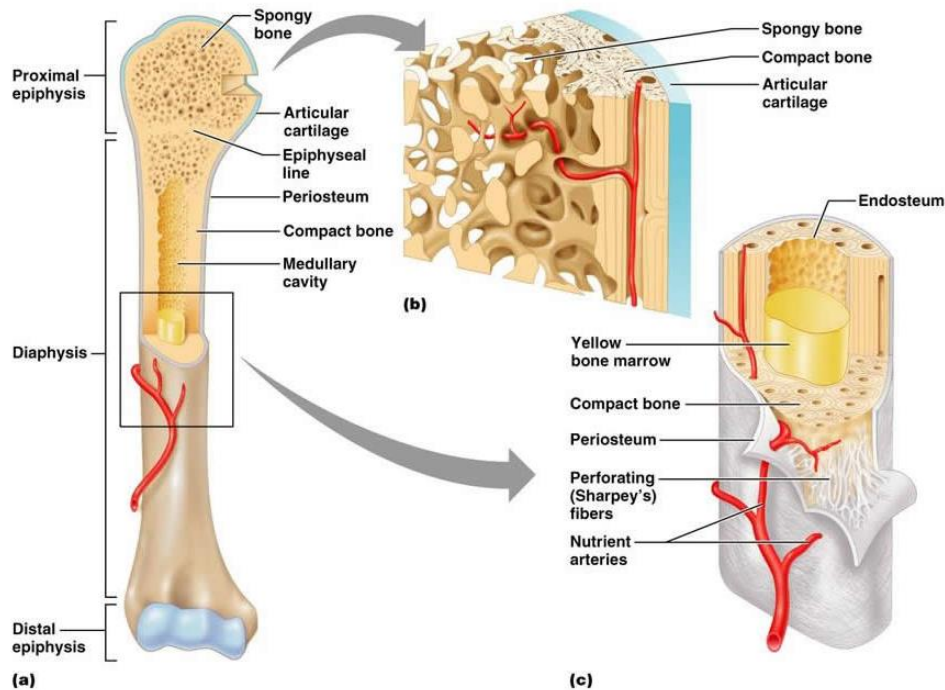


- ✚ Cartílago articular. Consiste en una capa fina de cartílago hialino que cubre la zona de la epífisis donde un hueso se articula con otro.
- ✚ Periostio. Es una vaina dura de tejido conectivo denso e irregular que envuelve la superficie ósea en los lugares desprovistos de cartílago. Se encuentra unido al hueso subyacente mediante las fibras perforantes (fibras de Sharpey)
- ✚ Cavity medular. Corresponde al espacio dentro de la diáfisis que en los adultos contiene **médula ósea amarilla**.
- ✚ Endostio. Es una fina membrana que limita la cavity medular. ²¹

3.2.2 MÉDULA ÓSEA

Es un tejido conjuntivo vascular y gelatinoso que se encuentra en la cavity medular de los huesos largos y los intersticios entre las trabéculas de los huesos esponjosos. ³¹ En la siguiente figura se muestra la médula ósea amarilla y las estructuras que la circunden. ³²

Figura 10. Médula ósea amarilla (de la diáfisis del húmero).
 (a) Estructura del húmero, con un corte transversal. (b) Estructura del hueso esponjoso. (c) Médula ósea amarilla.³²



Composición de la médula ósea roja. Está conformada por células y fibras reticulares, así como por macrófagos, células adiposas, muchas células hematopoyéticas, entre otras. En el niño recién nacido, toda la médula ósea es roja. Conforme va creciendo, la médula roja se transforma paulatinamente en médula amarilla que es rica en células adiposas, pero que ya no produce células sanguíneas.³³

En adultos jóvenes la médula hematopoyética se confina al cráneo, a la espina dorsal, costillas, clavícula, esternón, pelvis y porciones proximales de los huesos largos.³⁴

Tanto en la médula ósea roja como en la amarilla se pueden encontrar pequeños cúmulos de tejido linfoide, en forma de nódulos linfáticos.³³ Dado que la médula ósea no posee vasos linfáticos, los linfocitos deben



transportarse a través de la sangre para llegar a los ganglios linfáticos, timo y bazo, donde terminarán su maduración.

Además de producir las células de la sangre, la médula roja es la responsable del almacenamiento de hierro en forma de ferritina y hemosiderina dentro del citoplasma de las células reticulares. ³³

3.2.2.1 HEMATOPOYESIS

La médula ósea se encarga de la hematopoyesis; función que desempeña desde el quinto mes de gestación hasta el final de la vida del individuo. Previo al nacimiento, la hematopoyesis comprende cuatro fases distintas: mesoblástica, hepática, esplénica y mieloide. ³¹

- ☞ Fase mesoblástica. Dos semanas después de la concepción, se inicia la formación de células sanguíneas en el mesodermo del saco vitelino. En esta fase aparecen los eritrocitos con núcleo.
- ☞ Fase hepática. Comienza alrededor de la sexta semana de gestación.
- ☞ Fase esplénica. Inicia durante el segundo trimestre y continúa, al igual que la hepática, hasta el final de la gestación. Alrededor de la octava semana, aparecen los leucocitos.
- ☞ Fase mieloide. La formación de células sanguíneas inicia en la médula ósea al final del segundo trimestre. Conforme avanza el desarrollo del sistema esquelético, se incrementa la participación de la médula ósea en la generación de células sanguíneas.

Después del nacimiento, la médula ósea realiza la hematopoyesis de modo casi exclusivo. El hígado y el bazo pueden contribuir, si es necesario.

El periodo de vida de las células sanguíneas es corta, por lo que deben reemplazarse de manera continua. Cada día se producen más de 10^{11} células sanguíneas en la médula ósea. De esta forma, se sustituyen las células que salen del torrente sanguíneo, mueren o se destruyen. ³¹



En el adulto normal se producen al día alrededor de 2.5 billones de eritrocitos, 2.5 billones de plaquetas y 1.0 billones de granulocitos por kg de peso corporal.

33

Todas las células sanguíneas provienen de las células madre hematopoyéticas pluripotenciales. Generalmente no tienen actividad mitótica, pero cuando llegan a dividirse forman tres tipos de células madre. Unas son totalmente idénticas, esto es, pluripotenciales. Las otras dos son multipotenciales y dan lugar a dos líneas celulares distintas; la línea mieloide y la línea linfoide. Después de una serie de divisiones, las células maduras se clasifican de la siguiente manera: ³¹

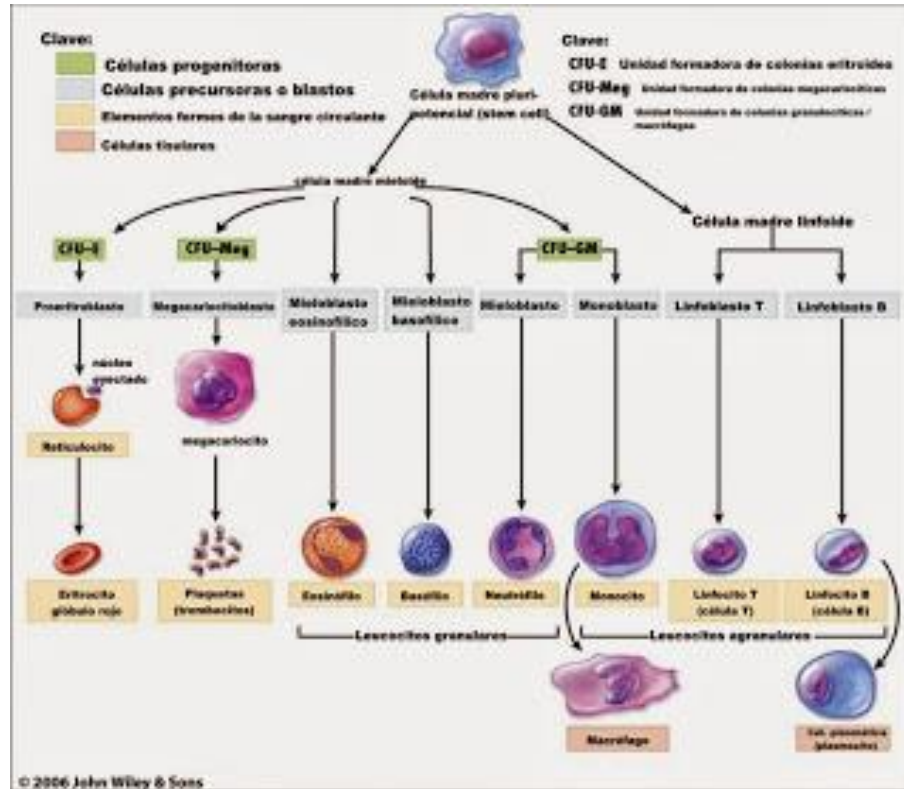
- ☞ Línea mieloide. La conforman eritrocitos, megacariocitos (éstos a su vez formarán las plaquetas), eosinófilos, basófilos, neutrófilos y monocitos.
- ☞ Línea linfoide. Comprende los linfocitos T y los linfocitos B.

Las células sanguíneas también se pueden clasificar como eritrocitos, plaquetas y leucocitos. Los leucocitos, a su vez comprenden dos grupos:

- ✚ Leucocitos granulados. Eosinófilos, basófilos y neutrófilos.
- ✚ Leucocitos agranulados. Monocitos, linfocitos T y B. ³¹

En la figura siguiente se muestran, de manera resumida, las células de la hematopoyesis. ³⁵

Figura 11. Hematopoyesis ³⁵



3.2.2.1.1 NEUTRÓFILOS, ERITROCITOS Y PLAQUETAS

Se incluye una descripción muy breve de estas células ya que algunas de sus alteraciones son signos del síndrome Shwachman-Diamond. Por ejemplo, la neutropenia se presenta en la gran mayoría de los pacientes con este síndrome. De igual modo, muchos llegan a manifestar anemia o trombocitopenia. ¹⁶⁴

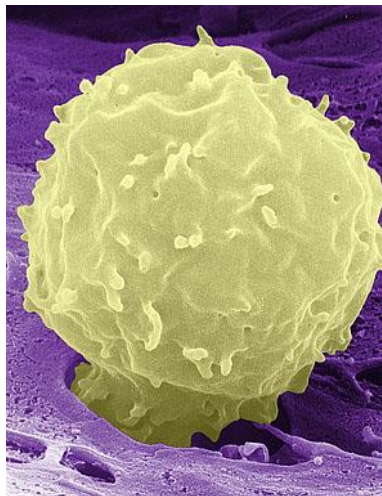
Neutrófilos. Una de sus funciones principales es la fagocitosis, que lleva a cabo de manera inespecífica, independiente del agente agresor. Intervienen tempranamente en todo proceso inflamatorio y constituyen la primera línea de defensa del organismo. ³⁶ Para realizar la destrucción de microorganismos utilizan diversos gránulos. ³¹ A continuación se describen éstos.

En el citoplasma de los neutrófilos se encuentran tres tipos de gránulos:

- ☞ Gránulos azurófilos o primarios. Son lisosomas que contienen hidrolasas ácidas, el agente antimicrobiano lisozima, mieloperoxidasa, entre otras. ³¹ También contienen defensinas, familia de polipéptidos que participan en la actividad antimicrobiana contra bacterias, hongos y algunos virus con cubierta. ³⁷
- ☞ Gránulos específicos o secundarios. No contienen hidrolasas ácidas, por lo que no se les considera lisosomas clásicos. Sí contienen por ejemplo elementos necesarios para la producción de peróxido de hidrógeno, histaminasa y lactoferrina. ³⁷
- ☞ Gránulos terciarios. Contienen gelatinasa, catepsinas, así como también glucoproteínas insertadas en la membrana celular. ³¹

En la siguiente figura se muestra una micrografía obtenida con microscopía electrónica de barrido. ¹¹⁹

Fig. 12. Neutrófilo. ¹¹⁹



Se calcula que en una persona de 80 kg se producen aproximadamente 1.3×10^{11} neutrófilos por día. En condiciones normales, alrededor del 90% de las reservas de neutrófilos se ubica en la médula ósea, 2 o 3% en la circulación y el resto en los tejidos. ³⁷

El periodo de vida de los neutrófilos es menor a una semana.³¹ Los neutrófilos envejecidos son eliminados de la circulación por los macrófagos en el pulmón y el bazo.³⁷

Normalmente existen de 3,500 a 7,000 neutrófilos por mm^3 y representan entre el 60 y 70% del conteo total de leucocitos.³¹

Eritrocitos. También conocidos como glóbulos rojos o hematíes, son células que carecen de núcleo y su mayor componente interno es la hemoglobina. Esta proteína se encarga del transporte de oxígeno a los tejidos y de llevar el CO_2 a los pulmones para el intercambio de gases.³⁶

Se generan diariamente 2.5×10^{11} eritrocitos.³¹

En la siguiente figura se muestran eritrocitos y plaquetas cultivados in vitro.

Fig. 13. Eritrocitos y plaquetas.¹²⁰



Plaquetas. Las plaquetas o trombocitos son fragmentos celulares pequeños derivados de los megacariocitos de la médula ósea³¹, que intervienen en el proceso de la hemostasia.³⁶ Su vida promedio es menor a 14 días. Existen entre 250,000 y 400,000 plaquetas por mm^3 .³¹



SÍNDROME SHWACHMAN-DIAMOND



Tienen forma discoidal, miden entre 2 y 4 μm de diámetro; carecen de núcleo y DNA, rodeadas por una membrana en la que se distingue la unidad de membrana propiamente dicha o bicapa fosfolipídica y el glicocálix constituido por glicoproteínas que flotan en ella. Algunas de las glicoproteínas relevantes son la Ib que contiene el receptor para el factor de von Willebrand y el complejo glicoproteico IIb-IIIa que contiene el receptor para el fibrinógeno. ³⁸

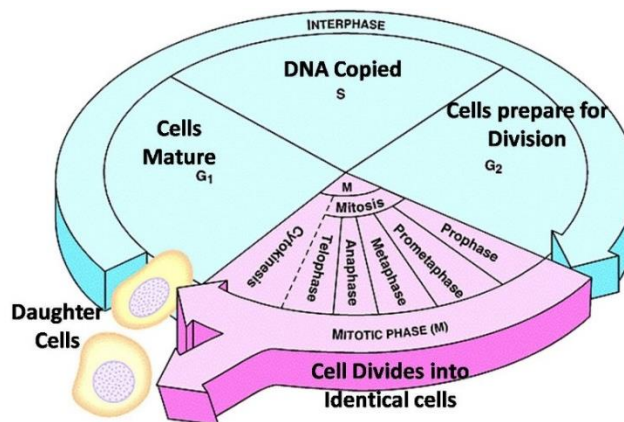
4. ASPECTOS DE BIOLOGÍA, BIOQUÍMICA Y GENÉTICA

Como se señaló anteriormente, la causa primordial (ocurriendo en 90% de los casos) del síndrome de Shwachman-Diamond es la presencia de mutaciones en el gen *SBDS* (síndrome Shwachman-Bodian-Diamond) que se localiza en el cromosoma 7 q11.21. A fin de contextualizar el tema, se mencionan algunos puntos de biología, bioquímica y genética.

4.1 MITOSIS

El ciclo celular se divide en dos fases principales: la interfase que abarca casi el 90% del ciclo celular y la mitosis que por lo general es la parte más corta. Durante la interfase la célula se prepara para la división celular; crece y copia sus cromosomas. La interfase comprende a su vez tres subfases: G₁ (crecimiento fase 1), S (síntesis), y G₂ (crecimiento fase 2). Los cromosomas sólo se duplican durante la fase S. La célula se divide durante la mitosis (M) y las dos células hijas repiten el ciclo.³⁹ En la siguiente figura se esquematiza el ciclo celular.¹²¹

Fig. 14. El ciclo celular.¹²¹



Aun cuando la mitosis es un proceso continuo, se describen cinco etapas que la conforman: profase, prometafase, metafase, anafase y telofase. Con la citocinesis se completa la fase mitótica.³⁹



EL HUSO MITÓTICO EN DETALLE

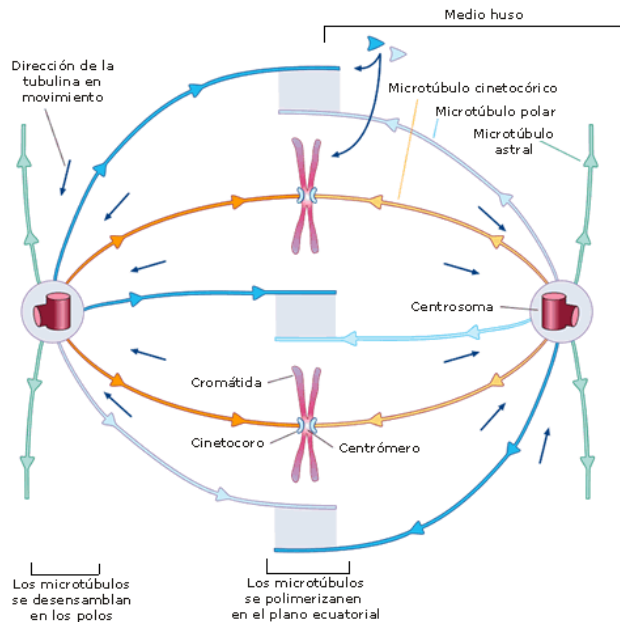
Varios acontecimientos de la mitosis dependen del huso mitótico. Su formación comienza durante la profase. Se construye a base de microtúbulos y proteínas. Inicia en el centrosoma, también designado centro organizador de microtúbulos.³⁹

Durante la interfase de un solo centrosoma se forman dos. Se separan durante la profase y la prometafase de la mitosis, a medida que los microtúbulos del huso crecen a partir de ellos. Al término de la prometafase un centrosoma se encuentra en cada polo del huso mitótico. Desde cada centrosoma se extiende el áster, una estructura con distribución radial de microtúbulos cortos. El huso incluye los centrosomas, los microtúbulos del huso y los ásteres.

Cada una de las dos cromátides hermanas de un cromosoma tiene un cinetocoro, una parte del centrómero. Los dos cinetocoros del cromosoma se colocan en direcciones opuestas. Algunos microtúbulos se adhieren a los cinetocoros durante la prometafase. Más tarde los cinetocoros, con sus cromosomas respectivos, se desplazarán sobre los microtúbulos.

En la metafase, los centrómeros de todos los cromosomas duplicados se ubican en un plano imaginario en el centro de la célula, a mitad de camino entre los dos polos del huso. Cuando los microtúbulos de los ásteres contacten la membrana plasmática, el huso está completo.³⁹ Enseguida se presenta un esquema del huso mitótico.¹²²

Fig. 15. Esquema del huso mitótico durante la metafase. ¹²²



La anafase comienza abruptamente cuando se inactivan las proteínas que mantienen juntas a las cromátides hermanas de cada cromosoma. Al separarse las cromátides en cromosomas completos, se desplazan hacia los polos opuestos de la célula. ³⁹

Al término de la anafase, los grupos duplicados de cromosomas llegan a extremos opuestos de la célula progenitora alargada. El núcleo vuelve a formarse durante la telofase. Generalmente, la citocinesis comienza durante estas últimas etapas de la mitosis y el huso termina por desensamblarse. A continuación se mencionan algunos cambios que se observan durante las diferentes fases de la mitosis.

PROFASE

- ❖ Las fibras de cromatina se enrollan más y se condensan en cromosomas separados.
- ❖ Los nucléolos desaparecen. ³⁹



- ❖ Cada cromosoma duplicado aparece como dos cromátides hermanas idénticas unidas.
- ❖ El huso mitótico comienza a formarse. ³⁹

PROMETAFASE

- ❖ La envoltura nuclear se fragmenta.
- ❖ Los microtúbulos se extienden desde cada centrosoma hacia el centro de la célula.
- ❖ Cada una de las cromátides de un cromosoma ahora tiene un cinetocoro.

METAFASE

- ❖ La metafase es la etapa más larga de la mitosis, dura alrededor de 20 minutos.
- ❖ Los cromosomas se congregan sobre un plano imaginario equidistante entre los dos polos del huso.

ANAFASE

- ❖ Es la etapa más corta de la mitosis; dura pocos minutos.
- ❖ Comienza cuando las dos cromátides de cada par súbitamente se separan. Así, cada cromátide se convierte en un cromosoma completo.
- ❖ Los dos cromosomas independientes comienzan a moverse hacia los extremos opuestos de la célula.
- ❖ La célula se alarga y al final de la anafase cada extremo de la célula tiene un conjunto completo de cromosomas.

TELOFASE

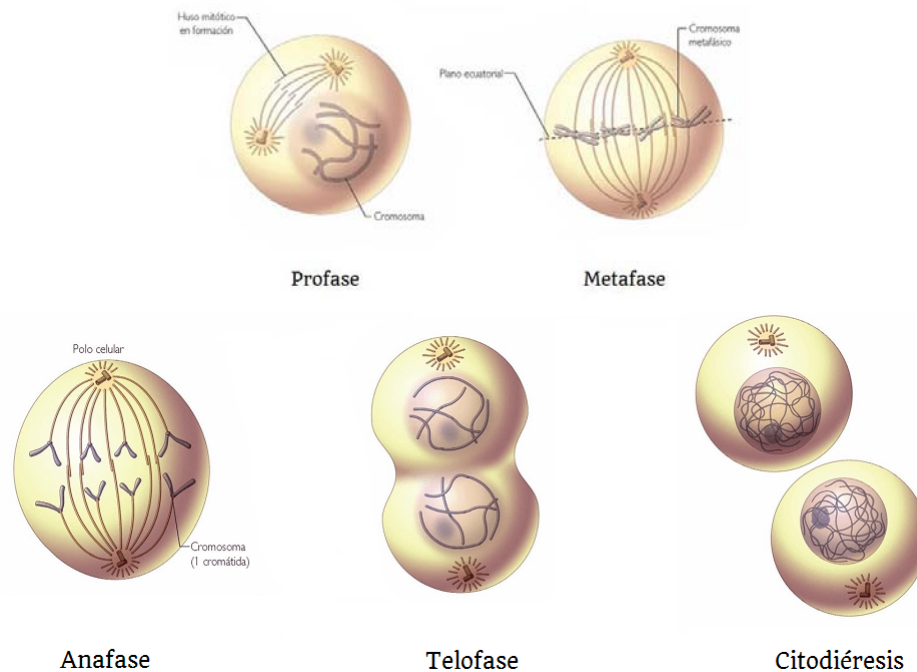
- ❖ Dos núcleos hijos comienzan a formarse en la célula.
- ❖ Los cromosomas son menos condensados.
- ❖ La división del núcleo en dos núcleos genéticamente idénticos está completa. ³⁹

CITOCINESIS

- ❖ La división del citoplasma está bastante avanzada al final de la telofase, por lo que las dos células hijas aparecen poco después del final de la mitosis. ³⁹

A continuación se presenta una ilustración de las fases de la mitosis. ¹²³

Fig.16. Fases de la mitosis. ¹²³



4.2 SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

La mayoría de los genes ejercen sus efectos por medio de proteínas. Éstas se componen de uno a varios polipéptidos, y cada especie de polipéptido es codificado por un gen. Los polipéptidos a su vez consisten en una secuencia larga de aminoácidos, unidos mediante enlaces peptídicos. ⁴⁰ El enlace peptídico se forma cuando el grupo carboxilo de un aminoácido reacciona con el grupo amino de otro aminoácido. El inicio de una cadena polipeptídica se

forma con el grupo amino del primer aminoácido, conocido como N terminal. El final de la cadena lo forma el grupo carboxilo del último aminoácido, denominado extremo C terminal. ⁴¹

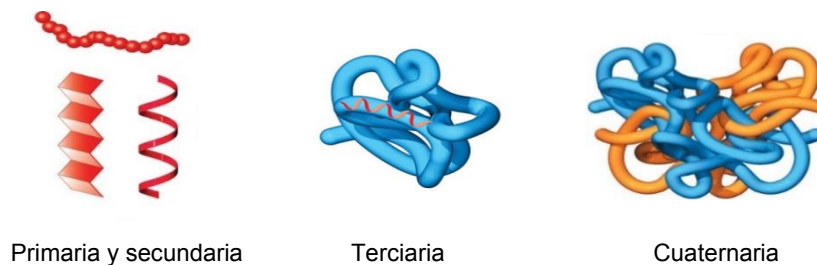
Al describir proteínas, se mencionan cuatro niveles de estructura: primario, secundario, terciario y cuaternario. La estructura primaria se refiere a la secuencia de aminoácidos en una cadena polipeptídica. ⁴¹

El segundo nivel estructural de una proteína se define como la relación espacial de un aminoácido respecto del siguiente, a lo largo de la cadena polipeptídica. Se mencionan dos tipos generales de estructura secundaria: la hélice alfa y la conformación beta. En la primera, los aminoácidos se tuercen en forma de espiral. En la segunda, la cadena polipeptídica adopta una forma de zigzag. ⁴²

La estructura terciaria de la proteína se refiere a la estructura tridimensional de la cadena polipeptídica. ⁴³

Gran parte de las proteínas está compuesta por dos o más cadenas polipeptídicas, denominadas subunidades. La estructura cuaternaria de una proteína se refiere a la disposición espacial de sus subunidades. ⁴³ La siguiente figura ilustra los diferentes niveles estructurales de una proteína.

Fig. 17. Los 4 niveles estructurales de una proteína. ¹²⁴



El dogma central de la biología molecular sostiene que la información genética se transfiere de la siguiente manera: ⁴⁰

- ❖ Del DNA al DNA (Proceso de duplicación. La información se transmite de generación a generación)
- ❖ Del DNA al RNA
- ❖ Del RNA a las proteínas.

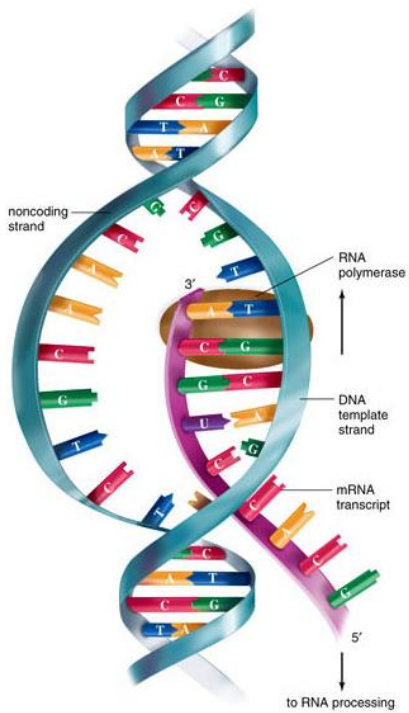
La transferencia de información genética del DNA al RNA y de éste a la proteína, o síntesis de proteínas, incluye:

- ❖ Transcripción. Transferencia de información genética del DNA al RNA.
- ❖ Traducción. Transferencia de información del RNA a las proteínas. ⁴⁰

4.2.1 TRANSCRIPCIÓN

La transcripción es el proceso mediante el cual se forma una secuencia de RNA, denominado RNA mensajero (mRNA), a partir de una cadena de DNA. La enzima RNA polimerasa II es la encargada de iniciar la transcripción. Avanza en dirección 3' a 5' sobre la hebra plantilla de DNA, sintetizando una hebra complementaria de RNA mensajero de 5' a 3'. ⁴⁴

Fig. 18. Esquema simplificado del proceso de transcripción. ¹²⁵





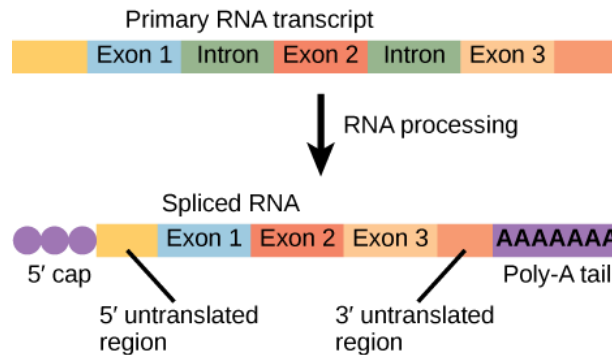
Se mencionan tres tipos de polimerasa que participan en el proceso de transcripción en células eucariotas. La RNA polimerasa I, localizada en el nucléolo, cataliza la síntesis de rRNA (RNA ribosomal). Las RNA polimerasas II y III están presentes en el nucleoplasma (fuera del nucléolo). La polimerasa III transcribe los genes para pequeños RNA y tRNA (RNA de transferencia) nucleares.⁴⁰

Poco después del inicio de la síntesis de RNA, al extremo 5' de la molécula creciente de RNA se añade un nucleótido de guanina químicamente modificado. Parece que esta caperuza 5' sirve para señalar la posición inicial de la traducción de mRNA a proteína. La transcripción prosigue hasta llegar a un grupo de bases denominado secuencia de terminación. Cerca de este punto se añaden al extremo 3' una serie de bases de adenina. Esta estructura adicional se denomina cola poli A. Al término de la transcripción se separan las hebras de DNA y de RNA, así como la polimerasa. El producto final es una única hebra de RNA mensajero (mRNA), que se denomina transcrito primario.⁴⁴ También se conoce a esta molécula como RNA pre-mensajero (pre-mRNA).

4.2.2 CORTE Y EMPALME GÉNICO

En células eucariotas, antes de abandonar el núcleo, el transcrito primario de mRNA debe pasar por un proceso de corte y empalme. En este proceso enzimas nucleares eliminarán del RNA las secciones intrones, con lo que permanecen únicamente secciones de exones. De esta forma el RNA mensajero ya es funcional o maduro y puede trasladarse del núcleo hacia el citoplasma para llevar a cabo la síntesis de proteínas, proceso que se realiza en los ribosomas.⁴⁴ A continuación se ilustra este proceso.¹²⁶

Fig. 19. Corte y empalme del transcrito primario. ¹²⁶



4.2.3 TRADUCCIÓN

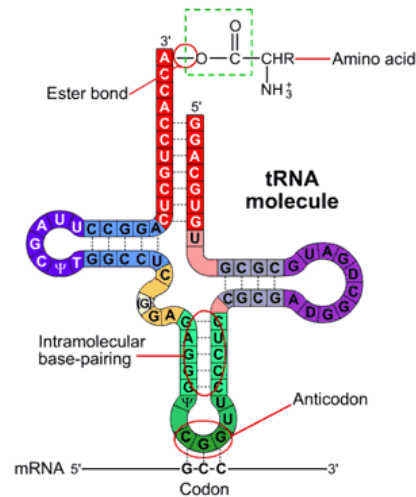
La síntesis de proteínas o traducción requiere la participación de numerosas proteínas, enzimas activadoras de aminoácidos (aminoacil tRNA sintetasas) y diversos tipos de RNA que se transcriben a partir de DNA. Estos son: mRNA (RNA mensajero), rRNA (RNA ribosomal) y tRNA (RNA de transferencia). ⁴⁰

El RNA ribosomal se sintetiza en el nucléolo, y al igual que el RNA mensajero, debe pasar por una transformación post-transcripcional antes de ser una molécula funcional.

Un **codón** es una secuencia de tres nucleótidos del mRNA que señala la incorporación de un aminoácido. Las moléculas de RNA de transferencia (tRNA) contienen otra secuencia de tres bases, denominada anticodón, que es complementaria al codón y reconoce a éste durante la traducción. Existen de uno a cuatro tRNA conocidos para cada uno de los aminoácidos. Las moléculas de tRNA funcionan como adaptadores que intervienen en la incorporación de los aminoácidos adecuados en función de los codones específicos en el mRNA. ⁴⁰

La siguiente figura ilustra la interacción de una molécula de RNA de transferencia con un segmento de RNA mensajero, mediante la unión del codón y anticodón. ¹²⁷

Fig. 20. Unión codón – anticodón. ¹²⁷



La traducción consta de tres etapas principales: iniciación, elongación y terminación. ⁴⁵

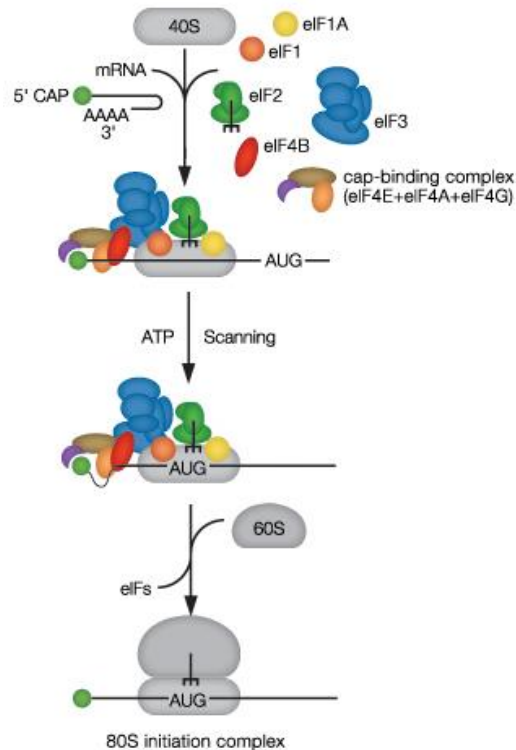
Iniciación. El inicio de la traducción de los mRNA (RNA mensajero) en organismos eucariotas comprende fases sucesivas y requiere varios factores de iniciación eucariotas (siglas en inglés eukaryote Initiation Factors - eIFs). Uno de éstos se unirá al capuchón (Cap) en el extremo 5' del RNA mensajero. Otros factores de iniciación y otras proteínas se agregarán, para finalmente formar, con la subunidad ribosomal 40S y el tRNA iniciador de metionina (Met-tRNA_i), el complejo ribosomal activo 48S. ⁴⁵

Dicha estructura se traslada en dirección 5' a 3' sobre la UTR (región no traducida) del RNA mensajero hasta encontrar el codón de inicio AUG. Finalmente, la proteína de unión Poli A (siglas en inglés Poli A Binding Protein- PABD) se enlaza con la región 3' UTR (región no traducida) del mRNA y forma un círculo, con lo que se incrementa la estabilidad y eficiencia de la traducción de los mensajeros.

La interacción del complejo 48S y otros 3 factores de inicio permite la unión con la subunidad ribosomal 60S. Se liberan los factores de iniciación y se forma el ribosoma activo 80S. ⁴⁵ La siguiente figura ilustra los pasos principales

de la formación de la unidad ribosomal 80S, así como de algunos de los factores de iniciación involucrados. ¹²⁸

Fig. 21. Unidad ribosomal 80S. ¹²⁸



La síntesis de proteínas se inicia con el RNA de transferencia denominado iniciador de metionina (Met-tRNA_i). De este modo, durante la síntesis todas las proteínas inician con metionina. En muchos casos, esta metionina y el grupo amino terminal se separan posteriormente de la cadena polipeptídica. ⁴⁰

La subunidad grande del ribosoma tiene 2 lugares para la unión del tRNA denominados: **sitio P** (peptidilo) donde normalmente se une el tRNA unido a la cadena polipeptídica que se está sintetizando y el **sitio A** (aminoacilo) donde se une el tRNA portador del nuevo aminoácido que se va a incorporar a la cadena polipeptídica. ⁴⁶

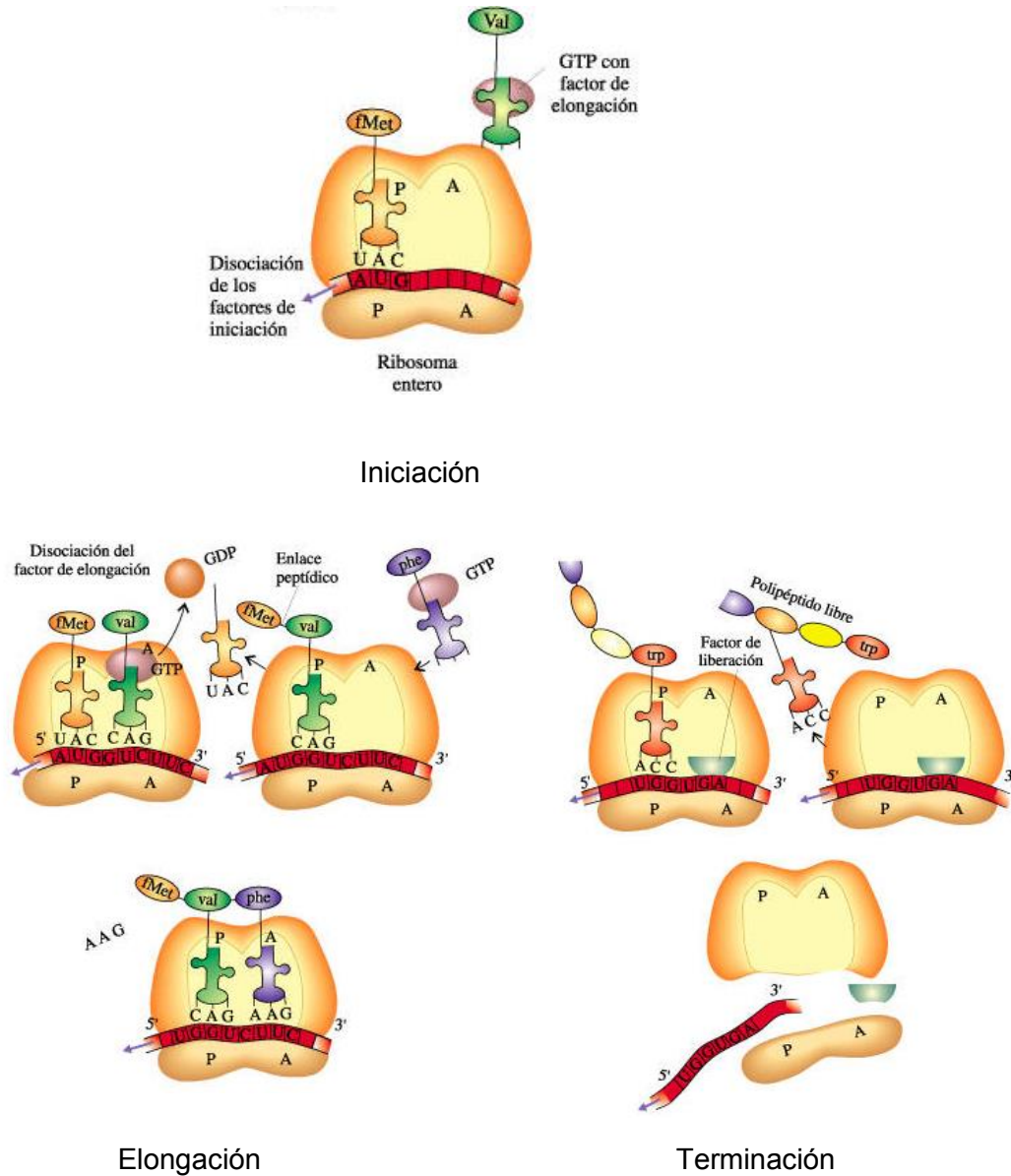


Elongación. Esta etapa consiste en el alargamiento de la cadena polipeptídica. Los ribosomas y los componentes asociados a ellos se mueven sobre el mRNA en la dirección 5'→3' de esta molécula y la nueva proteína se sintetiza del extremo N-terminal hacia el –COOH terminal de la cadena peptídica. Este proceso se realiza en un microciclo de tres etapas que se repite a lo largo del mRNA. En esta forma se van traduciendo uno a uno los codones respectivos que forman el marco de lectura en el mRNA. Para este efecto, las moléculas de aminoacil tRNA van ocupando consecutivamente el sitio A y el sitio P del ribosoma. Se liberan del sitio P a medida que procede la traslocación del ribosoma, el deslizamiento del mRNA y la formación del enlace peptídico.
47

Terminación. La última etapa y se produce cuando el complejo de traducción llega a un codón de término (codón sin sentido). En esta posición se desensambla el complejo ayudado por factores de terminación y se libera la proteína sintetizada. Las dos subunidades del ribosoma se separan y pueden participar en un nuevo ciclo del proceso. 47

La siguiente figura ilustra los pasos de la traducción. 129

Fig. 22. Pasos de la traducción. 129



4.3 RIBOSOMAS

El proceso de traducción se realiza en los ribosomas. Se localizan en el citoplasma, frecuentemente en el retículo endoplásmico. Están conformados en un 50% por proteínas y en 50% por RNA. Poseen dos subunidades, una grande y una pequeña, que se disocian al terminar la traducción y se reasocian al inicio de una nueva traducción. ⁴⁰ La subunidad grande tiene un coeficiente



SÍNDROME SHWACHMAN-DIAMOND



de sedimentación de 60S y la subunidad pequeña de 40S. La subunidad pequeña tiene un rRNA 18S y la grande una molécula de cada uno de los rRNA de 5S, 5.8S y 28S. ⁴⁶



5. ETIOLOGÍA

5.1 ASPECTOS GENÉTICOS DEL SÍNDROME

El síndrome Shwachman-Diamond (SDS) es un desorden autosómico recesivo caracterizado por anomalías congénitas, disfunción exocrina pancreática, fallas de médula ósea, y predisposición a mielodisplasia (MDS) y leucemia, sobre todo leucemia mieloide aguda (AML).⁴⁸

Estudios previos han encontrado mutaciones en el gen del síndrome Shwachman-Bodian-Diamond (*SBDS*) localizado en el cromosoma 7q11.21. Se observan mutaciones de este gen en aproximadamente 90% de los pacientes con SDS.^{48,49} El gen *SBDS* está formado por 5 exones que abarcan 7.9 kb (kilobases). Tiene una transcripción de 1.6-kb y codifica una proteína de 250 aminoácidos.^{50,51} Es un gen altamente conservado por lo que se observan ortólogos en diversas especies como archaea y eucariotas.

La mayoría de individuos con SDS presentan mutaciones bialélicas en el gen *SBDS*. Más del 90% de los afectados con este síndrome poseen por lo menos un alelo con una variante patogénica en el exón 2. Aparentemente esto se debe a una conversión de genes. Es decir, un pequeño segmento del gen *SBDS* funcional es reemplazado con un segmento copiado de un pseudogen (*SBDSP*) muy parecido pero no funcional. Como consecuencia, este segmento del *SBDS* posee variaciones de secuencia que inactivan la expresión del gen *SBDS* normal y/o la traducción de una proteína normal.⁵² El pseudogen posee 97% de la secuencia nucleótida del *SBDS* y se ubica distalmente de éste a 5.8 Mb, en orientación invertida.^{50,53}

Los tres alelos patogénicos más comunes que resultan de conversión de genes son:⁵²

✚ c.258+2T>C

✚ c.[183_184delinsCT; 258+2T>C]. En este caso se presentan las dos variantes patogénicas en un solo alelo.

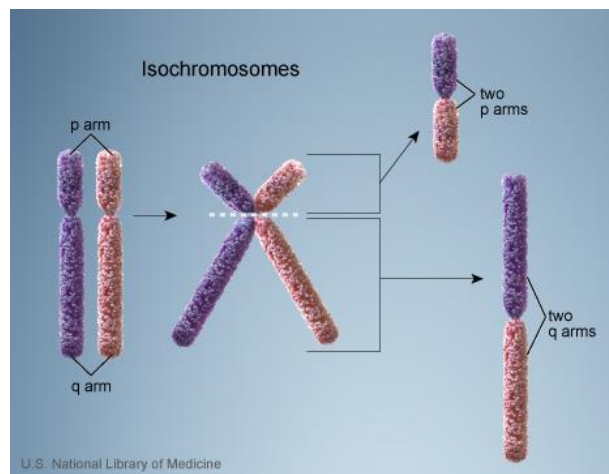
La alteración c.183_184delinsCT codifica una mutación sin sentido al introducirse prematuramente un codón de terminación (K62X). La variante c.258+2T>C produce una mutación de cambio de marco (84Cfs3) con lo que se genera una proteína prematuramente truncada.^{50, 53}

5.1.1 ISOCROMOSOMA i(7)(q10)

Con frecuencia se encuentran anomalías cromosómicas clonales en la médula ósea de pacientes con el síndrome Shwachman-Diamond. La anomalía cromosómica más común es el isocromosoma de los brazos largos del cromosoma 7, i(7)(q10). En este caso, el cromosoma posee dos copias del brazo largo y ninguna del brazo corto.⁵⁴ Maserati y colaboradores describen el aspecto del isocromosoma de la siguiente manera: un brazo largo, una región del centrómero denominado D7Z1, una porción no satelital, otra región D7Z1 y otro brazo largo.⁴ El D7Z1 representa una secuencia de DNA no codificante que se ubica en el centrómero de los cromosomas. Se denomina también DNA satelital alfa.⁵⁵ Es posible que este isocromosoma se genere por anomalías en el DNA cercano a los centrómeros, disfunciones en el telómero o incluso inestabilidad del huso mitótico.⁴

La figura siguiente muestra la formación de los isocromosomas; el de dos brazos largos se asemeja al isocromosoma i(7)(q10).¹³⁰

Fig. 23. Isocromosomas.¹³⁰





El isocromosoma i(7)(q10) representa alrededor del 44% de los casos de pacientes con anomalías clonales en la médula ósea. Otras anomalías que también afectan al cromosoma 7 son monosomía, deleciones y translocaciones, lo que representa aproximadamente 33% de los pacientes. Por último, en el 16% restante de pacientes presenta deleciones de los brazos largos del cromosoma 20 del (20)(q11).⁵⁴

Minelli y colaboradores estudiaron a 8 pacientes que presentaban el isocromosoma i(7)(q10) y eran heterocigotos compuestos respecto de mutaciones en el gen *SBDS*. Encontraron que el isocromosoma tenía dos copias de la mutación c.258 + 2T > C (258-iso7). El isocromosoma fue la única anomalía observada en la médula ósea de estos pacientes. Sostienen que sus datos concuerdan con observaciones clínicas de una menor incidencia de mielodisplasia/leucemia mieloide aguda en pacientes con el isocromosoma i(7)(q10).⁵⁴ No obstante, aún no se ha llegado a un consenso respecto del riesgo de desarrollar mielodisplasia y/o leucemia mieloide aguda en pacientes con anomalías cromosomales en la médula ósea.⁴

Maserati, et. al., realizaron una investigación de los cambios cromosomales en médula ósea de pacientes con el síndrome Shwachman-Diamond. Hubo un seguimiento de 14 pacientes estudiados anteriormente por el mismo equipo y 22 nuevos casos (14 pacientes del sexo femenino y 8 del sexo masculino, con edades de 1 a 35 años). Del total de 36 pacientes, encontraron cambios cromosomales en 16.

Los cambios consistieron en la presencia del isocromosoma i(7)(q10) y la deleción del(20)(q11). Esta anomalía se encuentra frecuentemente en malignidades mieloides en pacientes sin el síndrome Shwachman-Diamond. Aparentemente esa misma deleción protege hasta cierto punto a pacientes con el síndrome de desarrollar mielodisplasia y/o leucemia mieloide aguda.⁴



Se postula que las mutaciones en el gen *SBDS* conllevan una inestabilidad en el cariotipo de los pacientes, y esto a su vez, genera anomalías clonales en las células de médula ósea. Así como las anomalías clonales pueden persistir por mucho tiempo, e incluso revertirse, también pueden dar lugar a la mielodisplasia y/o leucemia mieloide aguda, conforme avanza la edad del paciente. De los 36 pacientes estudiados, sólo uno desarrolló mielodisplasia. Su cariotipo fue inicialmente normal, pero posteriormente desarrolló un clon en el cromosoma 7; add (7)(p?).⁴

5.2 PATOFISIOLOGÍA MOLECULAR

Se ha vinculado la proteína *SBDS* con vías celulares críticas como biogénesis ribosómica y estabilización microtubular.

5.2.1 EL GEN *SBDS* Y LA BIOGÉNESIS RIBOSÓMICA

En las células eucariotas los ribosomas deben enviarse desde su lugar de ensamble en el núcleo hacia el citoplasma, donde participan en la traducción del mRNA y síntesis de proteínas. Los ribosomas llegan al citoplasma en un estado inactivo y son acompañados en su trayecto por ciertos factores que facilitan el ensamble y otros que previenen la unión prematura de las subunidades emergentes con componentes de la maquinaria de traducción.⁵⁶

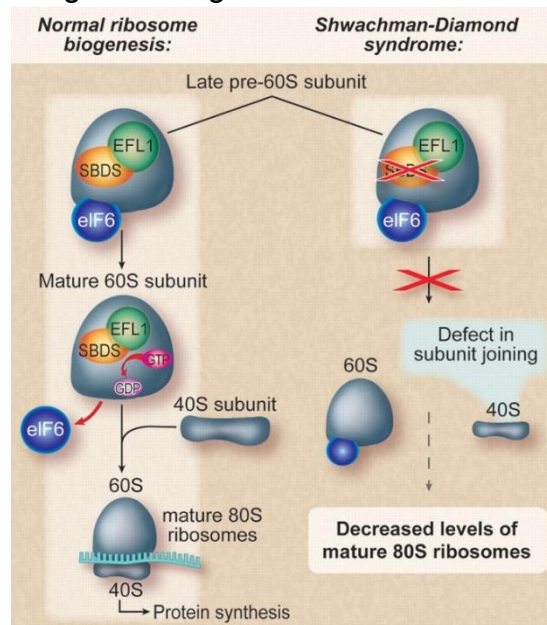
Uno de los factores que mantienen inactivas las subunidades 60S emergentes es el factor 6 de iniciación eucariótica (**eIF6**). La proteína eIF6 se une a un puente ribosómico inter-subunidad que debe ser removido antes de que la subunidad (60S) pueda unirse a la subunidad pequeña para iniciar la traducción.⁵⁶

Finch, et al, señalan que la remoción del factor de montaje denominado factor 6 de iniciación eucariótica (eIF6) es crucial para la maduración citoplásmica tardía de subunidades ribosómicas 60S. Mediante experimentos con ratones que carecen del gen *Sbds* (ortólogo del gen *SBDS*) demuestran que el gen *SBDS* humano y el EFL1 (por sus siglas en inglés, Elongation Factor Like 1)

cooperan para catalizar directamente la remoción del **eIF6** de subunidades 60S. Asimismo, identifican un residuo conservado (Lys 151), que ha sufrido una mutación en el síndrome Shwachman-Diamond, pero que es necesario para la interacción cooperativa con EFL1. ⁵⁷

A la izquierda de la siguiente figura se ilustra la biogénesis normal de la unidad ribosomal 80S, con la participación de la proteína SBDS. A la derecha, la ausencia de la proteína SBDS impide la unión de las subunidades 40S y 60S, por lo que disminuye el número de unidades ribosomales 80S. ¹³¹

Fig. 24. Biogénesis ribosómica. ¹³¹



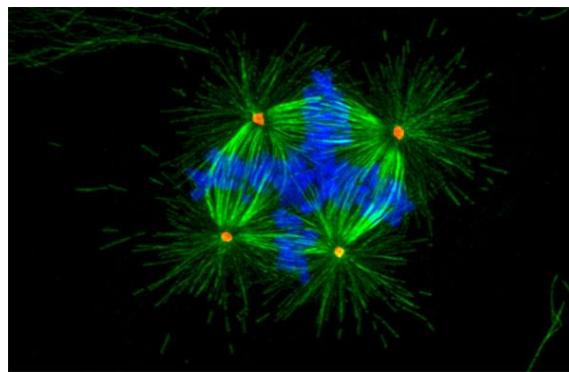
5.2.2 EL GEN SBDS Y PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

La reducción del gen *SBDS* en células CD34⁺ humanas conlleva una disminución de colonias mieloides y eritroides; existe un efecto mayor en el linaje mieloides. Esto concuerda con otros modelos, en los cuales se ha observado defectos en la diferenciación granulocítica y eritrocítica, así como la generación de progenitores mieloides. ⁵

5.3 PROTEÍNA SBDS E INESTABILIDAD GENÓMICA

Austin, et al, llevaron a cabo experimentos con células primarias humanas estrómicas de médula ósea, linfoblastos y fibroblastos de piel para demostrar la importancia de la proteína SBDS y las consecuencias que a nivel celular la ausencia de ésta acarrea. Al comparar las células de médula ósea de pacientes con el síndrome y células de individuos sanos, se observaron mitosis anormales, con crecimiento de los centrosomas así como husos mitóticos multipolares. Durante la metafase se detectó una señal parcial de la proteína SBDS cerca de los polos del huso mitótico. Durante la interfase se detectó la proteína SBDS tanto en el núcleo como en el citoplasma. ⁶

Fig. 25. Célula con husos multipolares. ¹³²



En esta fotografía los husos mitóticos multipolares aparecen en verde y los cromosomas en azul. La presencia de husos multipolares puede provocar aneuploidía al llevar los cromosomas en la dirección equivocada. ¹³²

En los linfoblastos también se observó crecimiento de los centrosomas y un número progresivamente mayor de células con mitosis multipolares. Al carecer los linfoblastos de la proteína SBDS hubo poliploidía y aneuploidía (in vitro). Ambos fenómenos se observan en células con niveles bajos de la proteína SBDS y defectos en la proteína p53. Concluyen que la proteína SBDS promueve la estabilidad del huso mitótico y la segregación cromosómica. ⁶ La disminución de la proteína puede explicar la relativa alta frecuencia de anomalías cromosómicas, como es la monosomía del cromosoma 7,

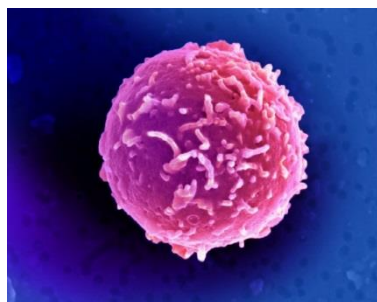
detectada en células de médula ósea de pacientes con el síndrome. Shwachman-Diamond. ⁶

Mediante experimentos con una línea de células humanas con leucemia mieloide (células HeLa) y células hematopoyéticas progenitoras humanas CD34+ (provenientes de sangre de cordón umbilical), Orelio et al demuestran que el gen *SBDS* se aproxima a los microtúbulos y centrosoma del huso mitótico, durante la anafase en células mitóticas. Esto demuestra una posible participación regulatoria del gen *SBDS* en la proliferación y/o segregación cromosómica. Los defectos en la división celular provocados por disfunciones en el gen *SBDS*, tales como distribución cromosómica errónea entre las dos células hijas, puede potencialmente dar lugar a la aneuploidía y contribuir a inestabilidad cromosómica. ⁵⁸

En células HeLa que se encontraban en interfase, el gen *SBDS* fue enriquecido perinuclearmente y se localizaba junto al centro organizador de microtúbulos (MTOC). También observaron que los niveles mRNA del gen *SBDS* disminuían durante diferenciación neutrofílica, así como una disminución de la proteína *SBDS*. Se detectaron niveles altos del gen *SBDS* en el núcleo y niveles más bajos en el citoplasma en las células hematopoyéticas progenitoras. ⁵⁸

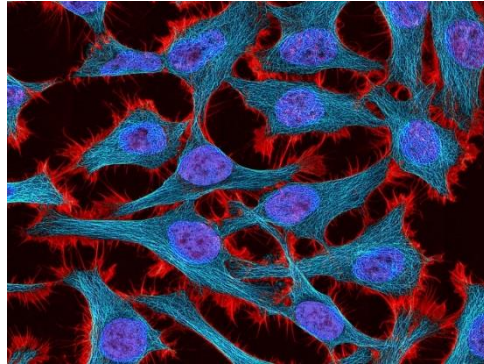
La siguiente imagen corresponde a una micrografía de una célula madre CD34+. ¹³³

Fig. 26. Célula madre CD34+ ¹³³



A continuación se muestran fotografías de células HeLa (Figs. 27¹³⁴ y 28¹³⁵), así como una fotografía de Henrietta Lacks, de quien provienen las células HeLa (Fig. 29)¹³⁶.

Fig. 27. Células HeLa. ¹³⁴



Los microtúbulos aparecen en color turquesa y los núcleos en azul

Fig. 28. Célula HeLa en división. ¹³⁵

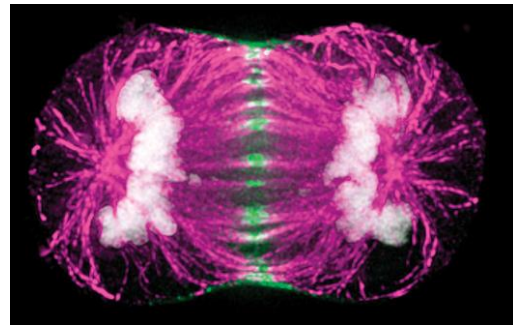


Fig. 29. Henrietta Lacks (1920-1951). ¹³⁶





6. CUADRO CLÍNICO

6.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME SHWACHMAN-DIAMOND

Las manifestaciones principales del síndrome Shwachman-Diamond son falla de médula ósea, disfunción exocrina del páncreas y anormalidades esqueléticas. También pueden estar afectados diversos órganos como hígado, riñones, dientes, cerebro y el sistema inmune.⁵⁹ A continuación se describen con más detalle las manifestaciones clínicas.

6.1.1 CARACTERÍSTICAS GASTROINTESTINALES Y DE CRECIMIENTO

Páncreas. El síndrome Shwachman-Diamond es la segunda causa hereditaria más común de insuficiencia exocrina del páncreas en infantes; la primera es la fibrosis cística.⁶⁰ El resultado de la prueba de electrolitos del sudor en pacientes con el síndrome Shwachman-Diamond es normal, a diferencia de la fibrosis cística.²⁸

Es frecuente que se manifieste en la infancia temprana el síndrome Schwachman-Diamond con signos de esteatorrea (exceso de grasa en las heces) y retraso en el crecimiento. Puede presentarse un nivel bajo en las vitaminas liposolubles (A, D, E y K). Mediante biopsias de páncreas se observa que el tejido pancreático se reemplaza con grasa, así como una disminución considerable de acinos pancreáticos.²⁸ La reserva pancreática exocrina debe ser menor al 2% para que se presenten signos y síntomas de mala digestión.

Las islas de Langerhans por lo general no se ven afectadas por el síndrome, manteniendo su función intacta. No obstante, la diabetes mellitus puede desarrollarse en algunos pacientes con el síndrome Schwachman-Diamond.²⁸

La disfunción pancreática se diagnostica por lo general dentro de los 6 primeros meses de vida y durante el primer año la disfunción se diagnosticará

en el 90% de los pacientes. No obstante, a la edad de 4 años casi el 50% de los pacientes ya no requiere suplementos de enzima pancreática.⁵⁹ A pesar del posible alivio de síntomas subjetivos, la secreción enzimática permanece deficiente.^{61, 59} La mala digestión de grasas también tiende a mejorar con el tiempo; desaparece en un 50% de los pacientes a medida que crecen.²⁸

En 2008, Toivainen-Salo y colaboradores realizaron una serie de imágenes de resonancia magnética a un grupo de 14 pacientes a quienes se les había diagnosticado el síndrome Shwachman-Diamond, y de los cuales 9 presentaban mutaciones en el gen del síndrome (*SBDS*). Las imágenes en todos estos pacientes mostraban un patrón característico de áreas del páncreas que habían sido reemplazadas con grasa. Recomiendan estudios de resonancia magnética en la evaluación de pacientes pediátricos con disfunción exocrina del páncreas.⁶¹ A continuación se muestra una imagen radiográfica obtenida mediante tomografía computarizada. Corresponde a la región abdominal de una paciente femenina de 12 años con síndrome Shwachman-Diamond. Se señalan áreas del páncreas que han sido sustituidas por tejido adiposo.⁶²

Figura 30. Imagen de tomografía axial de abdomen. Las flechas blancas señalan áreas adiposas dentro del páncreas.⁶²





Hígado. Es común observar en pacientes jóvenes hepatomegalia con niveles de transaminasas dos o tres veces más elevadas en comparación al rango normal. ²⁸

Peso y estatura. El peso promedio al nacimiento de estos pacientes se ubica en el percentil 25. Con frecuencia, existe retraso del crecimiento y desnutrición durante el primer año de vida, sobre todo cuando el paciente no ha sido diagnosticado. Esto es resultado de varios factores, como una ingesta inadecuada de nutrientes, con o sin problemas de alimentación, insuficiencia pancreática e infecciones recurrentes. Antes de cumplir el primer año, el peso y la talla en más de la mitad de los pacientes habrán disminuido a menos del tercer percentil. Después de realizar el diagnóstico, y con las medidas terapéuticas adecuadas, varios pacientes tendrán un ritmo de crecimiento normal, pero tanto su peso como su talla se mantendrán por debajo del tercer percentil. ⁵⁹

6.1.2 ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS

Citopenia. La **neutropenia** es la anomalía hematológica más común en los pacientes con síndrome Shwachman-Diamond. Se observa en un 88% a 100% de los casos. ^{7, 28, 63} Puede incluso manifestarse en neonatos. ⁵⁹

Se habla de neutropenia cuando las cifras de neutrófilos son menores a $1,800/\text{mm}^3$. Puede ser leve (1,000 a $1,800$ neutrófilos), moderada (500 a 1,000) o severa (menos de 500) neutrófilos/ mm^3 de sangre. ³⁶

Aproximadamente dos tercios de los pacientes presentan periodos intermitentes de neutropenia, mientras que en el otro tercio la neutropenia es continua. ²⁸

Muchos pacientes presentan defectos de movilidad, migración y quimiotaxis en sus neutrófilos. ^{7, 59}



Anemia. La anemia se define como una reducción de la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre y suele estar relacionada con una disminución del número de eritrocitos circulantes o con una anomalía de la hemoglobina contenida en el interior de los mismos. La anemia por deficiencia de hierro es una anemia microcítica. Una de sus causas son síndromes de malabsorción que reducen la absorción de hierro en el aparato gastrointestinal.

⁶⁴ Es posible que los pacientes con el síndrome Shwachman-Diamond presenten este tipo de anemia por problemas de absorción y también por su alto porcentaje de hemoglobina fetal. ¹⁶⁴

Hasta 80% de los pacientes con el síndrome Shwachman-Diamond manifiestan anemia con niveles bajos de reticulocitos. Por lo general, los eritrocitos son normocrómicos y normocíticos, aunque también pueden ser macrocíticos. ⁵⁹

La **hemoglobina fetal** se encuentra elevada en hasta 80% de los pacientes.

7, ⁵⁹

Trombocitopenia. Se define como un conteo de plaquetas menor a $150 \times 10^9/L$ y se observa en un 24% a 88% de los pacientes. ⁷

Biopsia de médula ósea. Generalmente, se observa en la muestra hipocelularidad con incremento de depósitos de grasa. ⁵⁹ Existe disminución acentuada de células precursoras y de granulocitos maduros. ⁶⁵

No obstante, también se han observado muestras con normocelularidad y otras con hiper celularidad. Cuando se detecta hipoplasia de una sola línea de células sanguíneas, por lo general es la mieloide, y aparece en algunos pacientes. La granulopoyesis con desviación a la izquierda es un resultado bastante común. ⁵⁹ Desviación a la izquierda se refiere a la presencia de un mayor número de células inmaduras.

Al comparar las siguientes figuras se puede observar mayor celularidad en el aspirado de médula ósea de un paciente sano (Fig. 31)¹³⁷ y menor celularidad en el aspirado de médula ósea de un paciente con síndrome Shwachman-Diamond (Fig. 32)¹³⁸.

Fig. 31. Aspirado de médula ósea de paciente sano.¹³⁷

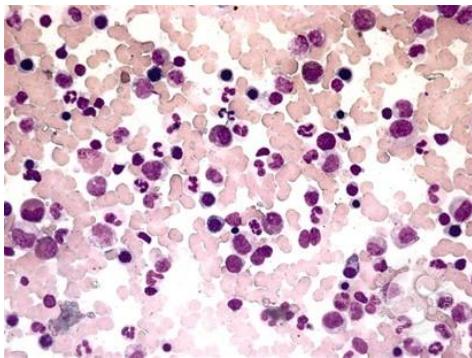
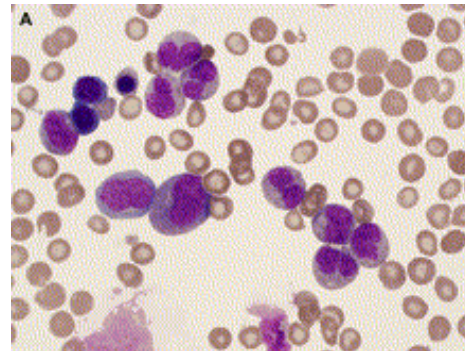


Fig. 32. Aspirado de médula ósea de paciente con síndrome Shwachman-Diamond.¹³⁸



En 2012, Donadieu y colaboradores llevaron a cabo un estudio retrospectivo de 102 pacientes con síndrome de Shwachman-Diamond, con objeto de determinar factores de riesgo relativos a complicaciones hematológicas.⁶³

El periodo de seguimiento promedio de estos pacientes fue de 11.6 años. Se definieron complicaciones hematológicas severas como la presencia de citopenia grave (i.e. anemia < 7 g/dL o trombocitopenia $< 20 \times 10^9/L$), y se clasificaron como malignas (mielodisplasia/leucemia), con base en la clasificación de 2008 de la Organización Mundial de la Salud, o como no malignas.⁶⁶

41 pacientes llegaron a manifestar una complicación hematológica. De éstos, 12 manifestaron citopenia severa maligna. Las características citológicas de sus muestras de médula ósea fueron leucemia mieloide aguda y cambios relacionados con mielodisplasia en 8 de los casos. La característica citogénica

más frecuente en los pacientes con leucemia y mielodisplasia fue la monosomía del cromosoma 7, en 6 de los 12 casos. En dos pacientes la anomalía citogénica fue un solo isocromosoma $i(7)(q10)$.⁶⁶

Encontraron tres variables que influyen negativamente en el pronóstico para pacientes con síndrome de Shwachman-Diamond: la edad a la que se le diagnostica el síndrome, los valores de pruebas hematológicas tanto en el momento del diagnóstico como en estudios de seguimiento. El grupo de mayor riesgo está formado por pacientes que son diagnosticados a una edad menor a los 3 meses y por lo menos un valor menor en la biometría hemática inicial (Recuento Absoluto de Neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$ y/o Hb $< 9 \text{ g/dL}$ y/o conteo de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$). El riesgo a desarrollar citopenia severa a los 10 y los 20 años es de 58.6%.⁶⁶

6.1.3 ANORMALIDADES ÓSEAS

Algunas de las manifestaciones frecuentes del síndrome son la baja estatura, el retraso en la aparición de epífisis con forma normal y la displasia o engrosamiento metafisiario en huesos largos y articulaciones costocondrales.⁶³

Enseguida se muestra una imagen radiográfica de un paciente de 8 meses de edad con el síndrome de Shwachman-Diamond en la cual se señalan irregularidades metafisarias en fémures proximales mediante flechas negras.⁶⁷

Figura 33. Imagen radiográfica anteroposterior de pelvis y fémures.⁶⁷





Otras anomalías son costillas prominentes, distrofias torácicas, y osteopenia. En un estudio de 2007, Toiviainen-Salo y colaboradores, demostraron la relación entre el síndrome y la osteoporosis primaria tipo 2. De los 11 pacientes estudiados, 10 tenían anomalías óseas como reducción severa de densidad ósea de acuerdo a puntuaciones Z. 3 también mostraron fracturas vertebrales de compresión. Hubo deficiencia leve de vitamina D en 6 sujetos, 3 con hipertiroidismo secundario. Se encontró asimismo deficiencia de vitamina K en 6 individuos.⁶³

6.1.4 ANORMALIDADES CEREBRALES

En 2008, Toiviainen-Salo, et. al., llevaron a cabo un estudio para evaluar estructuras cerebrales de pacientes con el síndrome Shwachman-Diamond (SDS) y mutaciones en el gen de este síndrome (*SBDS*). Se emplearon imágenes por resonancia magnética y se evaluaron 9 pacientes (7 del sexo masculino y rango de edad de 7 a 37 años). El grupo control estaba formado por 18 individuos sanos. Por cada paciente había dos controles diestros, de la misma edad y sexo. Ocho de los nueve pacientes indicaron haber tenido dificultades de aprendizaje.⁶⁰

En informes anteriores se menciona que algunos pacientes con SDS presentan deficiencias cognitivas variables, desde retraso leve hasta significativo en el desarrollo de ciertas capacidades intelectuales. Poco se ha descrito del fenotipo neuropsicológico del síndrome. Asimismo, poco se sabe de las características imagenológicas o histopatológicas del cerebro en pacientes con el síndrome Shwachman-Diamond.

Metodología

Los síntomas neuropsicológicos se obtuvieron mediante entrevistas y registros hospitalarios. A todos los pacientes se les realizaron medidas fenotípicas, peso, altura y circunferencia craneal occipitofrontal.⁶⁰



Se registraron magnitudes de señales cerebrales, diferencias entre materia gris y blanca, tamaños de ventrículos y espacios de fluido cortico-cerebroespinales.⁶⁰

Para realizar el examen volumétrico se dividieron las imágenes de resonancia magnética en materia gris, blanca, fluido cerebroespinal, y tejidos no cerebrales.

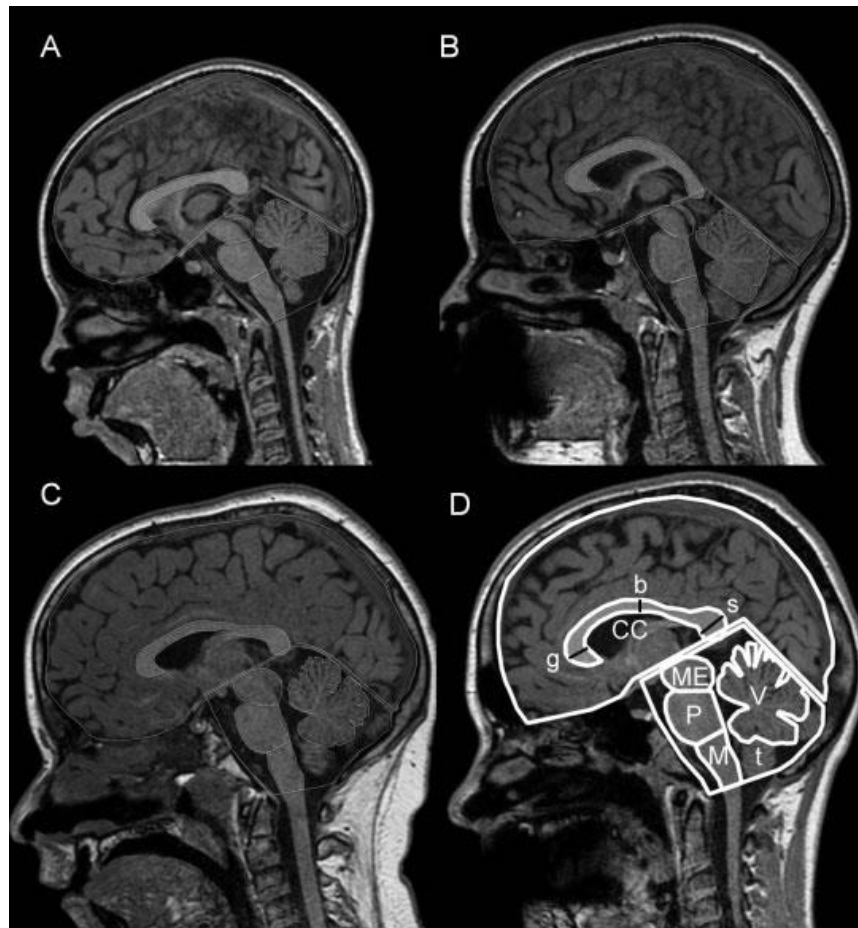
RESULTADOS

Características clínicas. Los pacientes fueron diagnosticados con SDS a la edad promedio de 14 meses; todos presentaban disfunción exocrina de páncreas y neutropenia persistente o cíclica al momento del diagnóstico. Todos presentaban infecciones recurrentes durante la infancia, pero ninguno había tenido infecciones que afectaran el sistema nervioso central, y ninguno mostraba discapacidades motoras. Siete de los pacientes eran heterocigotos compuestos respecto de las dos mutaciones comunes del gen *SBDS* 258 + 2T > C y 183TA > CT.

De acuerdo a información obtenida de sus padres, los pacientes con el síndrome tardaban más en alcanzar los hitos de desarrollo, en particular el habla, y tenían más dificultades de aprendizaje en comparación con sus hermanos.⁶⁰

Imágenes de resonancia magnética. El análisis volumétrico mostró que los pacientes tenían un volumen cerebral total reducido, en comparación con los controles. También se observó una reducción significativa en las áreas correspondientes a la fosa posterior, vermis cerebeloso, tronco encefálico y cuerpo calloso. A continuación se muestran las imágenes de resonancia magnética obtenidas de 2 pacientes con síndrome Shwachman-Diamond (A y B) y las correspondientes a pacientes sanos del grupo control (C y D), de edad y género similar a los primeros.⁶⁰

Fig. 34. Imágenes cerebrales obtenidas con resonancia magnética. ¹³⁹



En la imagen D se delinear las áreas correspondientes al cerebro, fosa posterior, cuerpo caloso (CC), vermis cerebeloso (V), mesencéfalo (ME), protuberancia (P) y médula (M). Las estructuras señaladas con minúsculas son las siguientes: g, rodilla del cuerpo caloso; b, tronco del cuerpo caloso; s, rodete del cuerpo caloso; amígdala cerebelar. ⁶⁰

En otro estudio, realizado por Donadieu y colaboradores, se observaron retraso mental severo en 25 pacientes (34% de los 73 pacientes mayores a 7 años de edad). ⁶⁶

6.1.5 MANIFESTACIONES ODONTOLÓGICAS

Las úlceras aftosas en las mucosas (úlceras grisáceas sin pus), la gingivitis y la enfermedad periodontal sugieren un trastorno de las células fagocíticas.³⁷

Fig. 35. Úlceras aftosas.¹⁴⁰



En algunos casos, los pacientes del síndrome Shwachman-Diamond pueden tener un mayor riesgo a caries y presentar enfermedad periodontal. Es posible también observar displasia dental y retraso en la erupción de los dientes permanentes.^{7, 59} En el estudio de Donadieu, et. al., 13 de los 102 pacientes manifestaron estomatitis aguda, 6 pacientes presentaron labio hendido; en ningún caso se reportó enfermedad periodontal.⁶⁶

Hall y colaboradores señalan que los dientes de los pacientes con el síndrome Shwachman-Diamond presentan con mayor frecuencia hipomaduración, hipocalcificación e hipoplasia. Las caries y pérdida en la superficie dental se observa en aproximadamente una tercera parte de estos pacientes. La mucositis y las infecciones periodontales son comunes en individuos con neutropenia persistente.⁶⁸

Fig. 36. Hipocalcificación.¹⁴¹





En otro estudio, realizado por Ho y colaboradores, se estudió la prevalencia y gravedad de enfermedades orales en pacientes con el síndrome Shwachman-Diamond. Se realizó con base a una encuesta enviada por correo a los pacientes, así como a los odontólogos que los atendían. Participaron un total de 35 pacientes con el síndrome y 20 pacientes sanos como grupo control. Las edades promedio fueron para el grupo estudio de 11.3 ± 8.5 años, y de 11.5 ± 8.2 años para el grupo control.⁶⁹

Resultados. En general, 83% (29 de los 35) del grupo estudio informó haber padecido diversas enfermedades orales que afectaban tanto tejidos blandos como tejidos duros. Las afecciones de tejido duro incluían caries y retraso en la erupción de los dientes. Esta última condición se presentó en 33% de los pacientes del grupo de estudio; no hubo casos en el grupo control. Al comparar la incidencia de caries en ambos grupos, fue considerablemente más alta en los individuos con el síndrome Shwachman-Diamond respecto de los pacientes sanos.

Las afecciones de tejido blando se referían a ulceraciones aftosas recurrentes y sangrado gingival. 26 pacientes reportaron este tipo de lesión y su distribución por tipo se muestra en el siguiente cuadro. Se incluye también el porcentaje de pacientes que presentaban dolor al comer.⁶⁹

Cuadro 3. Lesiones orales en pacientes con el síndrome Shwachman-Diamond

| | |
|----------------------------------|----------------|
| Ulceraciones aftosas recurrentes | 65% (17 de 26) |
| Sangrado gingival | 58% (15 de 26) |
| Dolor al comer | 44% (8/18) |

Ho W, Cheratakis, C, Durie P. *Prevalence of oral diseases in Shwachman-Diamond syndrome*. Spec Care Dentist 2007; 27(2): p.54



SÍNDROME SHWACHMAN-DIAMOND



Las ulceraciones aftosas recurrentes se pueden manejar con agentes como Kaomicina, anestésicos tópicos, soluciones de difenhidramina o enjuagues de benzidamina. No se recomienda el uso de esteroides tópicos ya que puede predisponer los pacientes con neutropenia a infecciones oportunistas.⁶⁹



7. DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes son diagnosticados durante los primeros años de vida por presentar retraso en el desarrollo corporal, problemas en la alimentación y/o infecciones recurrentes.^{59, 63} A varios, sin embargo, se les diagnostica cuando son niños mayores o incluso adultos, sobre todo en aquellos con un fenotipo pancreático⁶³ o hematológico más leve. En estos casos, el diagnóstico puede ser más difícil, porque la esteatorrea puede haberse resuelto y/o que la neutropenia sea leve o intermitente.²⁸

El diagnóstico clínico se basa en datos como disfunción exocrina pancreática y las alteraciones hematológicas clásicas.^{52, 59, 63} Se puede corroborar con la presencia de variaciones patógenas bialélicas en el gen SBDS.⁵² Sin embargo, no todos los pacientes con signos característicos del síndrome presentan mutaciones genéticas; esto sucede en aproximadamente 10% de los casos.²⁸

Asimismo, no todas las características del síndrome son necesarias para establecer un diagnóstico. Tal es el caso de estatura baja, disostosis metafisiaria o anormalidades hepáticas. Los pacientes son generalmente de estatura baja para su edad, pero una estatura y peso normales no excluyen el diagnóstico de Shwachman-Diamond.²⁸

Myers, et al, sugieren basar el diagnóstico en el siguiente cuadro:⁶³



Cuadro 3. Criterios de diagnóstico para el síndrome Shwachman-Diamond. ⁶³

| Características clínicas y moleculares para el diagnóstico del síndrome Shwachman-Diamond |
|---|
| Mutaciones bialélicas en el gen <i>SBDS</i> o signos clínicos del síndrome: un criterio de la Categoría I y un criterio de la Categoría II |
| Categoría I Niveles bajos de tripsinógeno (edad < 3 años) o niveles bajos de isoamilasa pancreática (edad > 3 años) Niveles bajos de elastasa fecal Características confirmatorias: Lipomatosis pancreática Excreción elevada de grasa (prueba de 72 horas) y ausencia de condición intestinal patógena |
| Categoría II Citopenias hipoproliferativas. Obtenidas por lo menos en 2 ocasiones durante los últimos 3 meses β Neutropenia (conteo absoluto de neutrófilos < 1500) Anemia o macrocitosidosis idiopática Trombocitopenia (< 150,000) Cifras elevadas continuas de hemoglobina fetal (por lo menos en 2 ocasiones con un intervalo mínimo de 3 meses) β Examen de médula ósea con cualquiera de los siguientes hallazgos: Mielodisplasia Leucemia Síndrome mielodisplásico Hipocelularidad con base en la edad Anormalidades citogénicas |



Características clínicas y moleculares para el diagnóstico del síndrome Shwachman-Diamond (continuación)

Datos de respaldo

Pariente consanguíneo de primer o segundo grado con síndrome Shwachman-Diamond

Antecedentes personales de

Anormalidades esqueléticas congénitas identificables con condrodisplasia o distrofia torácica congénita

Estatura en el tercer percentil o menor, por causa inexplicable

Deficiencia en 2 o más de las vitaminas liposolubles (A, 25-OHD, y E)

Problemas conductuales β

Myers KC, et al, *Clinical and Molecular Pathophysiology of Shwachman-Diamond Syndrome: An Update*. Hematol Oncol Clin N Am 2013; 27: 119

(β) Dror Y, et al, *Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome*. Ann NY Acad Sci 2011; 1242: 43

Es importante que la prueba que mide el nivel de grasa fecal (72 horas) sea respaldada con otras evaluaciones, ya que puede haber un resultado normal a pesar de existir disfunción pancreática exocrina importante.⁵⁹

Además de los indicadores anteriormente mencionados, se sugiere realizar una serie de pruebas al momento del diagnóstico y posteriormente como parte del seguimiento. Dichas pruebas se mencionan a continuación.⁶³

Cuadro 4. Evaluaciones clínicas para pacientes con el síndrome Shwachman-Diamond.⁶³

| Prueba/Estudio | Intervalo |
|---|---|
| Genética β | |
| Mutación del gen <i>SBDS</i> (se puede ofrecer a miembros de familia que sean donadores de trasplante de células madre hematopoyéticas) | Al diagnóstico o durante el seguimiento |



SÍNDROME SHWACHMAN-DIAMOND



| Prueba/Estudio | Intervalo |
|---|--|
| Orientación genética (se puede ofrecer una prueba molecular a miembros de familia para detectar portadores) | |
| Hematología e inmunología | |
| Biometría hemática | Al diagnóstico. Cada 3 a 6 meses o según se requiera clínicamente |
| Aspiración y biopsia de médula ósea | Al diagnóstico. Cada 1 a 3 años o según se requiera clínicamente |
| Niveles de Fe, ácido fólico, B₁₂ | Al diagnóstico. Según se requiera clínicamente |
| Niveles de IgG, IgM | Al diagnóstico. Según se requiera clínicamente |
| Niveles de Hb F (hemoglobina fetal) β | Según se requiera clínicamente. |
| Prueba de antígeno leucocitario humano | Según se requiera clínicamente. |
| Gastroenterología | |
| Enzimas pancreáticas (tripsinógeno, isoamilasa pancreática, prueba de grasa excretada de 72 horas, elastasa) | Al diagnóstico. Según se requiera clínicamente |
| Niveles de vitaminas A, D y E | Al diagnóstico, 1 mes después de iniciar suministro de enzima pancreática; posteriormente cada 6 a 12 meses |
| Tiempo de protrombina (sustituto de la vitamina K) | Al diagnóstico, 1 mes después de iniciar suministro de enzima pancreática; posteriormente cada 6 a 12 meses |



| Prueba/Estudio | Intervalo |
|--|--|
| Enzimas hepáticas (AST; aspartato transaminasa, ALT; alanina transaminasa) | Al diagnóstico. Según se requiera clínicamente |
| Imágenes pancreáticas (ultrasonografía) | Al diagnóstico |
| Crecimiento/Esquelético | |
| Estatura, peso, circunferencia craneal | Anualmente |
| Evaluación esquelética | Al diagnóstico. Según se requiera clínicamente |
| Densitometría | Según se requiera clínicamente, revisiones en adultos |
| Evaluaciones de desarrollo y neuropsicológicas | Al diagnóstico y valoraciones regulares durante el seguimiento para pacientes en edad escolar; de 6 a 8, de 11 a 13, y de 15 a 17 años de edad |

Fuentes: Myers KC, et al, *Clinical and Molecular Pathophysiology of Shwachman-Diamond Syndrome: An Update*. Hematol Oncol Clin N Am 2013; 27: 123

(8) Dror Y, et al, *Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome*. Ann NY Acad Sci 2011; 1242: 46

7.1 PRUEBAS DE LABORATORIO

7.1.1 ENZIMAS PANCREÁTICAS.

De una prueba de sangre se pueden obtener niveles de las enzimas pancreáticas amilasa y tripsinógeno.

Los valores normales de amilasa pancreática son las siguientes:

Para recién nacidos: de 6 a 65 U/L ⁷⁰

Para niños: de 30 a 115 U/L ⁷¹

Para adultos: de 30 a 220 U/L ⁷⁰

Los valores de referencia de tripsinógeno son: de 16.9 a 46.5 µg/L ⁷²



7.1.2 ELASTASA FECAL.

La elastasa pancreática se sintetiza en el páncreas y se secreta al duodeno. No se degrada durante su tránsito intestinal y es un excelente marcador de la insuficiencia pancreática exocrina, siendo especialmente útil en la valoración de la fibrosis quística.⁷³

Es suficiente una muestra de heces aislada. La cuantificación de la enzima se realiza generalmente, mediante una técnica de enzimoinmunoanálisis. Esta técnica utiliza dos anticuerpos monoclonales específicos frente a la elastasa pancreática humana.

Concentraciones de elastasa pancreática en heces inferiores a 200 µg/g de heces secas son indicativas de insuficiencia pancreática considerándose severa si los valores son inferiores a 100 µg/g. El valor de referencia (superior a 200 µg/g) es **válido tanto para adultos como para niños**, pudiendo ser aplicado a partir de las dos semanas de vida. La elastasa pancreática fecal ofrece una estabilidad mínima de una semana a temperatura ambiente y de 4 meses a 4 ° C.⁷³

7.1.3 PRUEBA DE SUDOR.

Se realiza mediante el método de iontoforesis de pilocarpina.⁷⁴ La iontoforesis, aplicado a la medicina, se refiere a la introducción de alguna sustancia en la piel mediante el paso de una corriente eléctrica débil. La pilocarpina estimula la sudoración en piel.¹⁶⁴

Existen básicamente dos métodos distintos para llevar a cabo esta prueba, la diferencia radica en la forma de recolectar el sudor. Ambos, sin embargo, emplean pilocarpina y una corriente eléctrica. La estimulación eléctrica no debe pasar de 5 minutos; deben transcurrir 30 minutos para la recolección de sudor.⁷⁵

En el método denominado de Gibson y Cooke, se emplea una gasa prepesada para la recolección de la muestra. Se pesa, se disuelve con agua destilada y se analiza,⁷⁵ determinándose las concentraciones de sodio y/o de cloro.

En el otro método se emplea un sistema denominado Macroduct® y el sudor se recoge mediante un disco cóncavo que lleva en su interior un tubo capilar espiral de plástico. Contiene un colorante azul que va activándose a medida que el sudor penetra en el capilar. El dispositivo facilita la recogida del sudor e impide la evaporación. Posteriormente, se transfiere la muestra a un aparato especial, que indicará la cantidad de cloruro contenida en la muestra.⁷⁶ En las siguientes imágenes se muestra el equipo Macroduct®, un ejemplo de su aplicación y por último el aparato complementario para analizar la muestra, con nombre Sweat-Check™ Analyzer.¹⁴²

Fig. 37. Prueba de sudor con el sistema Macroduct®.¹⁴²





Una vez obtenido el resultado se interpreta de acuerdo a lo siguiente. Se consideran diagnósticos positivos de fibrosis quística a las cifras mayores de 60 mEq/L, dudosas, entre 40 y 60 mEq/L y negativas, por debajo de 40 mEq/L. Es necesario obtener **dos exámenes positivos** para confirmar el diagnóstico de fibrosis cística. Existe por lo menos un 5% de falsos negativos, por lo que debe considerarse el estudio genético si la sospecha es alta y el test del sudor es negativo o ambiguo. ⁷⁴

7.1.4 PRUEBA CUANTITATIVA PARA GRASA EN HECES.

La detección de esteatorrea es útil para el diagnóstico de la insuficiencia pancreática y de los trastornos del intestino delgado que causan malabsorción. La esteatorrea se refiere a un aumento en las grasas en heces que excede los 6 g por día. ⁷⁷

El análisis cuantitativo de grasas en heces requiere la recolección de la muestra de al menos 3 días. El paciente también debe mantener una ingesta específica de grasas (100 g/día) antes del periodo de recolección y durante éste. El contenido de grasa se informa como gramos de ésta o el coeficiente de retención de grasa por 24 horas. Los valores normales sobre la base de un aporte de 100 g/día son de 1 a 6 g/d o un coeficiente de retención de grasa de al menos 95%. ⁷⁷

En la siguiente tabla se proporcionan valores de referencia para las diferentes edades de pacientes.

Tabla 1. Valores de referencia de grasa en heces.

| | |
|--------------------|------------|
| Niños < 2 años | <3g/día |
| Niños de 3-7 años | <3.5 g/día |
| Niños de 8-14 años | <4 g/día |
| Adultos: | <6 g/día |



7.1.5 TIEMPO DE PROTROMBINA.

Se sugiere emplear esta prueba para determinar de forma indirecta si hay o no una adecuada absorción de vitamina K. 4 factores de la coagulación (II, VI, IX y X) requieren de esta vitamina para su síntesis ³⁶ por lo que un tiempo de coagulación prologado indicaría una deficiencia de vitamina K.

Para realizar la prueba se añade extracto tisular (tromboplastina) y calcio, al plasma del paciente. De esta forma se activa el factor VII, (VIIa), que a su vez activa al factor X en presencia de calcio. El factor X activado (Xa) convierte la protrombina (factor II) en factor IIa o trombina, y ésta a su vez, convierte el fibrinógeno en fibrina. Esta técnica explora y analiza la vía extrínseca y la vía común de la coagulación, y su alteración reflejará anomalías en los factores involucrados. ⁷⁸

El intervalo normal es de 9.6 a 12.4 segundos

7.1.6 BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA.

La biopsia se puede obtener mediante trepanación por aspirado. Las biopsias por aspirado de la médula ósea se realizan con frecuencia en el esternón, la cresta iliaca o la superficie intermedia de la tibia en bebés hasta los 18 meses de edad. Hay agujas especiales de aspiración para este procedimiento. Las muestras de aspiración son apropiadas para el examen citológico con fineza y detalle cuando se extienden en forma apropiada sobre un portaobjetos. El aspirado de médula ósea es también conveniente para los estudios de citometría de flujo, análisis cariotípicos y moleculares, y también para los estudios de cultivo celular de médula ósea. ⁷⁹

Las biopsias de fragmento ósea se realizan mejor, y con mayor facilidad, a partir de la cresta iliaca. Las agujas especiales para biopsia ósea se encuentran disponibles para este propósito. La obtención de un fragmento de médula ósea es esencial para una valoración histológica y de celularidad correcta. Las células de la médula ósea también pueden evaluarse

examinando fragmentos de la médula que fue aspirada. Las biopsias por aspiración y con trépano deben considerarse procedimientos complementarios.⁷⁹

Las siguientes figuras ilustran la técnica para obtener una biopsia de médula ósea (Fig. 38)¹⁴³, el equipo para tomar la muestra (Fig. 39)¹⁴⁴, una muestra de biopsia de médula ósea (Fig. 40)¹⁴⁵ y una muestra de aspirado de médula ósea (Fig. 41)¹⁴⁵.

Fig. 38. Técnica.¹⁴³

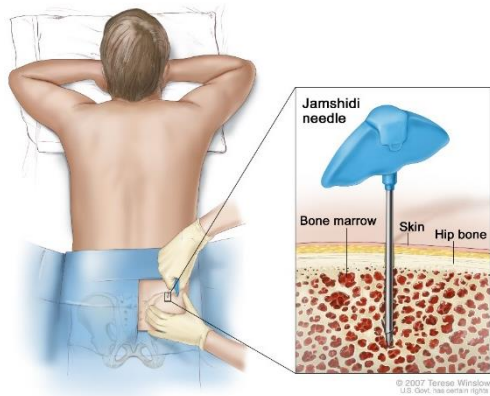


Fig. 39. Equipo.¹⁴⁴



Fig. 40. Biopsia.¹⁴⁵



Fig. 41. Aspirado.¹⁴⁵



La biopsia de médula ósea se puede tomar en forma unilateral o bilateral. Por lo regular, es de la cresta ilíaca posterosuperior. Está indicada en todas las enfermedades que pueden afectar la médula ósea. La indicación hematológica más frecuente es la disminución de elementos formes de la sangre periférica (eritrocitos, leucocitos y plaquetas), las citopenias, leucopenia, anemia y

trombocitopenia, ya sea en forma aislada o de las tres series (pancitopenia).

65

La celularidad en la médula ósea corresponde a la proporción entre las células hematopoyéticas y el tejido adiposo, que varía según la edad del paciente. En el recién nacido es casi del 100% y disminuye aproximadamente 10% conforme avanza cada década de la vida. ⁶⁵

7.1.7 DENSITOMETRÍA ÓSEA (DMO).

La densitometría es una técnica no invasiva de medición de la densidad ósea. El término engloba varios métodos, pero en la práctica se hace referencia a la determinación de la densidad ósea a través de la absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA en inglés por las siglas dual energy X-ray absorciometry). ⁷⁹

Por lo general, se realiza a nivel lumbar (L1 a L4 o L2 a L4, según modelos), como se muestra en la figura 42, y/o femoral (el cuello, el trocánter o el triángulo de Ward, según modelos) como se muestra en la figura 43. ⁷⁹

Fig. 42. Vértebras lumbares. ¹⁴⁶

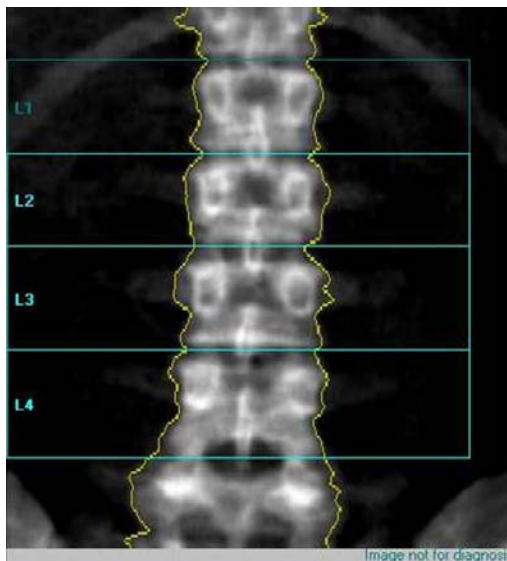
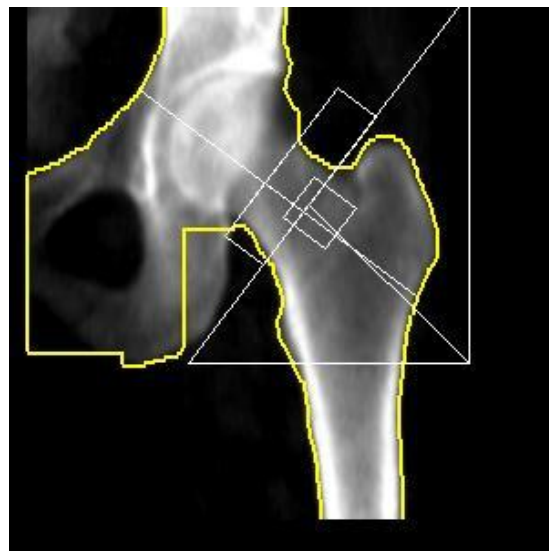


Fig. 43. Fémur. ¹⁴⁷





Los datos principales que arroja la prueba son:

- ❖ Contenido mineral óseo: se expresa en gramos.
- ❖ Densidad mineral ósea: es el parámetro más utilizado para valorar la masa ósea y se expresa en gramos por centímetro cuadrado.
- ❖ T-Score: número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la población de 20 a 39 años del mismo sexo.
- ❖ Z-Score: número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la densitometría ósea (DMO).⁷⁹

De los datos mencionados, el T-Score es el parámetro fundamental para establecer un diagnóstico densitométrico.

La OMS estableció criterios densitométricos que utilizan como parámetro el T-Score y estratifican el riesgo de fractura no traumática. De acuerdo a diversos estudios, por cada desviación estándar que disminuye el T-Score de la masa ósea, el riesgo relativo de sufrir una fractura aumenta aproximadamente de 1.5 a 2 veces. En la siguiente tabla se mencionan los criterios de la OMS.⁷⁹

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud.

| T-Score | Interpretación | Riesgo de fractura |
|--|--------------------------|---|
| Entre +1 y -1 DE | Normal | Normal |
| Entre -1 y -2.5 DE | Osteopenia | Doble de lo normal |
| < de -2.5 DE | Osteoporosis | Cuádruple de lo normal |
| < de -2.5 DE y presencia de fractura relacionada con fragilidad ósea | Osteoporosis establecida | Por cada DE de disminución, el riesgo se multiplica por 1.5-2 |
| < 3.5 DE | Osteoporosis severa | |
| DE: desviación estándar | | |

Orueta R, Gómez-Caro S. *Interpretación de la densitometría ósea*. Semergen 2010; 36(1): 27



7.1.8 MICROARREGLOS.

Aunque los primeros arreglos (arrays) genómicos fueron desarrollados primordialmente con el fin de detectar ganancias y pérdidas de DNA en muestras tumorales, ya se aplican a una gran variedad de patologías, incluyendo también los reordenamientos asociados a defectos congénitos.⁸⁰

La base de la tecnología de microarreglos (microarrays) o *chips* de ADN es la automatización y robotización de las técnicas clásicas de biología molecular *Southern* y *Northern blotting*, siendo el fundamento de la técnica la hibridación de ácidos nucleicos. La principal ventaja con respecto a las técnicas clásicas es la posibilidad de inmovilizar en la superficie del microarreglo miles de sondas de ADN, permitiendo el análisis de la presencia/ausencia o de la expresión de miles de genes, incluso de genomas completos, en un solo experimento.⁸¹

Un microarreglo de DNA se define como una serie de sondas de DNA unidas a una superficie sólida en una disposición regular y prefijada.⁸¹ El término sonda se define como un fragmento de DNA de localización conocida dentro del genoma.⁸⁰

La muestra problema se marca con un fluorocromo y puede ser, según el tipo de experimento, DNA: para estudios de búsqueda de secuencias específicas o de variaciones en las mismas; o RNA: para análisis de perfiles de expresión.

⁸¹

En términos generales, un microarreglo está formado por dos partes, el material biológico o sintético denominado prueba y el soporte sólido en el cual se inmovilizan o adsorbe el material biológico. Comúnmente éste es de plástico, vidrio, gel o silicón.⁸²

Las siguientes fotografías muestran dos tipos diferentes de chip para los microarreglos. El primero es un portaobjetos (Fig. 44)¹⁴⁸ y el segundo un gene chip de Affymetrix (Fig. 45).¹⁴⁹

Fig. 44. Portaobjetos.¹⁴⁸

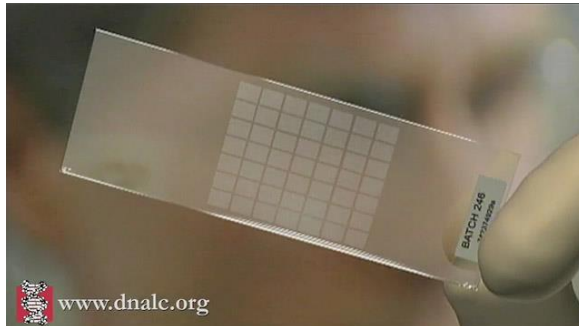


Fig. 45. Gene chip.¹⁴⁹



Los microarreglos pueden clasificarse en dos grandes grupos: los biomicroarreglos (biochips) y los microarreglos químicos. Los primeros están constituidos por material biológico (ácidos nucleicos, enzimas, anticuerpos, células, tejidos, etc.), mientras que los segundos consisten en la inmovilización de moléculas de origen sintético en el soporte.⁸²

Un experimento típico con microarreglos de DNA sigue los siguientes pasos: fabricación de arreglo, preparación de la muestra, hibridación y análisis de los datos. Existen dos tipos de microarreglos en función de la naturaleza de la sonda: los microarreglos de productos de PCR (polimerase chain reaction) y los microarreglos de oligonucleótidos.⁸¹

Microarreglos de productos de PCR. Los microarreglos de productos de PCR o Spotted Microarrays están formados por sondas (spots) sintetizadas previamente y depositadas en la superficie del microarreglo mediante un robot (microarray spotter). En este tipo de arreglos cada spot representa a un gen.

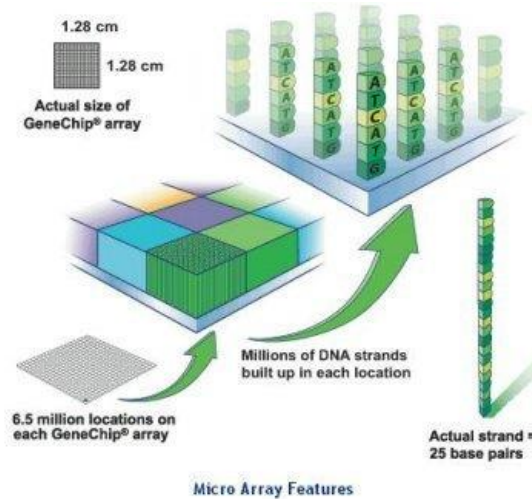


En un experimento común de obtención y comparación de perfiles de expresión, se comparan dos muestras: el RNA control y el RNA problema. A partir del RNA se obtiene el cDNA para cada muestra, marcando cada una de las muestras con un fluorocromo de diferente color. Los cDNA marcados hibridarán de manera competitiva en el mismo *chip*. El último paso es el escaneado del *chip* y la posterior interpretación de los resultados numéricos de intensidades de fluorescencia, comparando las fluorescencias del control y el problema.⁸¹ El DNA complementario (cDNA) es una cadena de DNA de doble hélice que se sintetiza a partir de RNA mensajero (mRNA).¹⁶⁴

Microarreglos de oligonucleótidos. Los microarreglos de DNA también pueden ser construidos con oligonucleótidos cortos; es el caso de los **High Density Microarrays**. En el sistema Affymetrix (empresa líder en la construcción de microarreglos comerciales), los oligonucleótidos son sintetizados directamente en la superficie de vidrio del arreglo, permitiendo la síntesis de una elevadísima cantidad de sondas en un solo *chip* (*GeneChip*). Cada sonda tiene una longitud de 25 nucleótidos, por lo que para completar un gen se agrupan varias sondas, lo que se denomina *group set* o grupo de sondas. Dentro de un *group set*, cada sonda de 25 oligonucleótidos con la secuencia perfecta (*perfectmatch probe*), va acompañada de un control negativo, que es la misma secuencia con un cambio de base en el centro de la sonda (*missmatch probe*); así se pueden detectar y eliminar las hibridaciones inespecíficas. En la tecnología *GeneChip* se hibrida una sola muestra por *chip*, de manera que para la comparación de perfiles de expresión de un control y un tratamiento se comparan los resultados para cada gen en cada *chip*.⁸¹

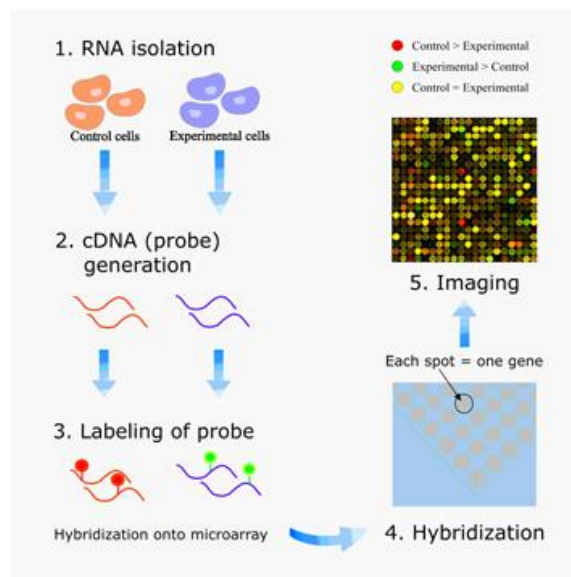
Enseguida se muestra la forma en que se distribuyen los oligonucleótidos en un microarreglo. El Gene Chip® mide 1.28 cm x 1.28 cm y está dividido en 6.5 millones de secciones. En cada sección hay millones de oligonucleótidos, que a su vez están formados por series de 25 nucleótidos. ¹⁵⁰

Fig. 46. Distribución de oligonucleótidos. ¹⁵⁰



En la siguiente figura se esquematiza de forma simplificada la técnica de microarreglos y posteriormente se describe el esquema. ⁸³

Figura 47. Esquema simplificado de la técnica de microarreglos. ⁸³

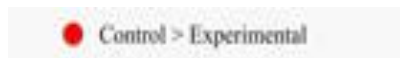




1. Se obtienen porciones de RNA mensajero de dos tipos de células distintas, uno de control (en color rojo) y el otro experimental o de estudio (en color azul).
2. A partir de RNA mensajero, se obtienen copias de DNA complementario (cDNA).
3. Los segmentos de DNA complementario se marcan con fluoróforos o fluorocromos y se colocan sobre la superficie del microarreglo para su hibridación.
4. En la placa de hibridación, cada punto representa un gen.

La placa será posteriormente escaneada e interpretada por una computadora.

5. Es la imagen que presentará la computadora. En este caso, los puntos de color representan lo siguiente:



Hubo mayor expresión del DNA de las células control.



Hubo mayor expresión del DNA de las células de estudio.



El DNA de ambos tipos de células se expresó en la misma proporción. ⁸³



8. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

8.1 DISFUNCIÓN PANCREÁTICA Y NUTRICIÓN

Una vez determinada la insuficiencia pancreática y confirmada la presencia de esteatorrea, se debe comenzar con un régimen de reemplazo de enzima pancreática. La dosis inicial es de 2,000 unidades de lipasa/kg de peso/día. Se deben seguir los mismos lineamientos que los marcados para pacientes con fibrosis quística (dosis máxima 10,000 unidades de lipasa/kg de peso/día). Se administra la pancreatina con todos los alimentos y colaciones que contengan proteínas, grasa o carbohidratos complejos.⁵⁹

Vitaminas. En niños pequeños se deben medir, entre cada 6 y 12 meses, los niveles de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) en sangre. En caso de estar bajos, habrá que proporcionar suplementos de estas vitaminas. Es importante seguir al mismo tiempo con el régimen de enzima pancreática.

Nutrición. Se deben registrar el peso y estatura del paciente en cada consulta. Todo paciente debe recibir orientación de un(a) nutriólogo(a). Es frecuente que existan problemas conductuales relacionados con la alimentación, así como falta de apetito. En tales casos, se recomienda proporcionar apoyo psicológico profesional.

Se sugieren suplementos nutricionales si la ingesta de alimentos es inadecuada. Si los problemas de bajo peso persisten aún con la enzima pancreática, se deberá considerar otras causas como reflujo gastroesofágico, alergia alimentaria o enteropatía.⁵⁹

8.2 TRATAMIENTO DE ANORMALIDADES ÓSEAS.

Generalmente son las caderas o las rodillas donde se observan deformidades óseas a consecuencia de la condrodisplasia metafisiaria. Pueden ser necesarios interconsultas con ortopedistas, así como intervenciones quirúrgicas. Si existe un defecto primario del metabolismo óseo, es posible que



se desarrolle osteoporosis primario tipo 2. Los osteoclastos funcionan de manera normal, pero la generación de hueso nuevo es demasiado lenta para mantener un estado de equilibrio. Se deben emplear medidas preventivas tanto nutricionales como la ingesta de vitaminas liposolubles. Es importante también recomendar ejercicios con pesas.⁵⁹

Radiografías y densitometrías óseas. Al diagnosticarse el síndrome, es importante tomar radiografías del esqueleto para determinar la presencia o no de displasia ósea. Se recomienda dar seguimiento radiográfico si el caso lo amerita.

Dada la posibilidad de desarrollar osteoporosis, se sugiere realizar la densitometría ósea antes de la pubertad (para establecer la línea base), durante y después de la pubertad, en función de los resultados individuales.

Química sanguínea. Como parte del seguimiento se deben vigilar los niveles de hormona paratiroideo (PTH) y de vitamina D en sangre, y mantenerlos dentro del rango normal. Se recomienda la prueba 25-hidroxi vitamina D.⁵⁹

8.3 DESARROLLO NEUROLÓGICO.

En la mayoría de los pacientes existen deficiencias cognitivas con diferentes niveles de severidad. En estudios previos, los padres de pacientes con el síndrome Shwachman-Diamond relataron que en más del 50% de los casos hubo retraso en el desarrollo del lenguaje. En algunos pacientes las habilidades de razonamiento intelectual se ubicaron por debajo del promedio y en promedio 1 de cada 5 se clasificó con discapacidad intelectual (i.e., IQ < 2º percentil).⁵⁹

Son frecuentes los informes de problemas conductuales serios. En un estudio de 32 niños/adolescentes (de 6 a 17 años de edad), 19% fueron diagnosticados con desorden de déficit de atención e hiperactividad o el trastorno generalizado de desarrollo, que comprende autismo, síndrome de Asperger, síndrome de Rett, entre otros. Además, por lo que respecta a la



conducta, los padres reportaban una alta frecuencia de problemas de atención (50%) y problemas sociales (34%).⁵⁹

Evaluación, monitoreo y tratamiento. Para maximizar el desarrollo de los pacientes se sugieren administrar, desde el momento del diagnóstico hasta la edad adulta, pruebas de evaluación estandarizadas, así como observaciones clínicas para monitorear aspectos cognitivos, conductuales, sociales y de adaptación. Asimismo, es recomendable que se realicen evaluaciones neuropsicológicas seriadas de modo que coincidan con etapas claves de maduración cerebral, en particular de los 6 a los 8, de los 11 a los 13 y de los 15 a los 17 años de edad.⁵⁹



9. COMPLICACIONES

Los pacientes con síndrome Shwachman-Diamond deben evaluarse minuciosamente tanto en el momento del diagnóstico como a intervalos regulares durante su cuidado. Es muy importante que se realicen frecuentemente pruebas de biometría hemática y estudios de médula ósea para vigilar una posible evolución hacia la disfunción de médula ósea o transformación maligna.⁶³

9.1 CITOPENIAS

Muchos pacientes manifiestan citopenias de diversos niveles, pero a menos de que se desarrolle una anemia aplásica, no se requieren transfusiones sanguíneas regulares.

Neutropenia. En general, la neutropenia es leve o intermitente por lo que no se requiere la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF por sus siglas en inglés granulocyte colony stimulating factor). Pero en los casos de presentar neutropenia severa, acompañada de infecciones bacterianas o mitóticas invasivas y recurrentes, se recomienda considerar administrar GCSF a largo plazo para prevenir infecciones.⁶³

Anemia aplásica. Es una pancitopenia (anemia, leucopenia y trombocitopenia) vinculada a la hipocelularidad de la médula ósea. Tiene relación con la hemoglobinuria paroxística nocturna (PHN, por sus siglas en inglés paroxysmal nocturnal hemoglobinuria), y con la mielodisplasia; a veces resulta imposible distinguir con claridad estos procesos.³⁷

En la anemia aplásica se aprecia claramente el reemplazo de la médula ósea por grasa mediante biopsia de médula ósea o imágenes de resonancia magnética de la columna. Hay una disminución importante de las células portadoras del antígeno CD34, un marcador de las células hematopoyéticas incipientes. También se observan frecuentemente telómeros cortos en las células de estos pacientes.³⁷

Las siguientes imágenes muestran una biopsia de médula ósea normocelular, de un paciente sano (Fig. 48)¹⁵¹ y una biopsia hipocelular de un paciente con anemia aplásica (Fig. 49).¹⁵¹

Fig. 48. Médula ósea normal.¹⁵¹

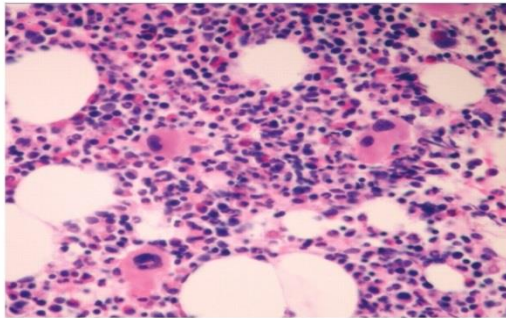
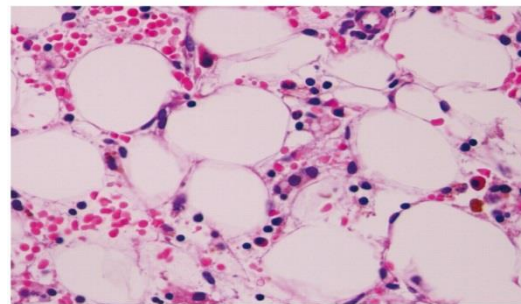


Fig. 49. Médula ósea con anemia aplásica.¹⁵¹



Se debe considerar el trasplante de células madre hematopoyéticas para este tipo de anemia.⁶³ Ésta es la mejor solución para un paciente joven que cuenta con un hermano donante completamente histocompatible. En cuanto se confirme el diagnóstico de anemia aplásica en un niño o adulto joven, se debe solicitar la tipificación del antígeno leucocítico humano (HLA por sus siglas en inglés human leukocyte antigen).³⁷

Asimismo, es el tratamiento más indicado para los pacientes que desarrollen mielodisplasia (MDS) o leucemia mieloide aguda (AML).⁶³

Es posible administrar la quimioterapia como tratamiento intermedio al trasplante. La quimioterapia sola, en pacientes con el síndrome Shwachman-Diamond, no garantiza la remisión a largo plazo de la leucemia, por lo que es muy importante realizar el trasplante a la mayor brevedad.⁶³

Trombocitopenia. Si el recuento de plaquetas por milímetro cúbico es menor a 100,000 se considera como trombocitopénico. Pero cuando las cifras se reducen drásticamente hasta 20,000/mm³ se observan manifestaciones

clínicas de hemorragias espontáneas, produciéndose sangrado inmediato ante heridas quirúrgicas, difícil de controlar. ³⁶

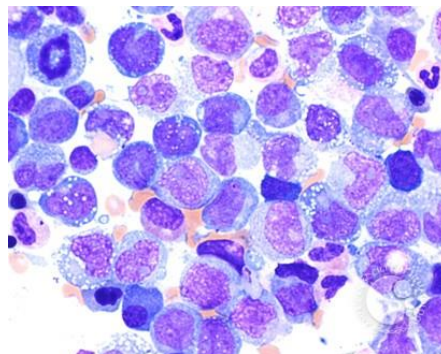
9.2 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

A pesar del considerable riesgo a desarrollar leucemia o mielodisplasia que tienen los pacientes con el síndrome Shwachman-Diamond, es menor la incidencia y existe una mayor latencia en comparación con pacientes que presentan anemia de Fanconi. ⁶³

Las leucemias son neoplasias malignas que se caracterizan por la proliferación anormal e incontrolada de las células germinales que dan lugar a los leucocitos. A consecuencia de ello, hay una formación insuficiente de las otras células sanguíneas, como eritrocitos y plaquetas. ³⁶ Una clasificación de las leucemias se basa en la rama leucocitaria afectada. En este caso, se hablará de la granulocítica o mielocítica. Otra clasificación se basa en la madurez o diferenciación citológica; se abordará aquí la leucemia aguda.

La siguiente imagen proviene de un aspirado de médula ósea de un paciente con leucemia mieloide aguda, con características de hiper celularidad y gran número de blastos. ¹⁵²

Fig. 50. Leucemia mieloide aguda. ¹⁵²



La leucemia aguda tiene un comienzo súbito y produce la muerte en 1 a 3 meses, si es tratada. ⁶⁴ El infiltrado medular en la leucemia aguda consiste primordialmente en células inmaduras o blastos. ³⁶



A continuación se mencionan algunos de los signos y síntomas que pueden acompañar la leucemia: ³⁶

- Anemia grave, caracterizada por palidez de la piel y mucosas, debilidad, taquicardia.
- Trombocitopenia con riesgo de hemorragia, que incluso puede ser mortal.
- Disminución en el número de granulocitos funcionales, lo que conlleva tendencia a infecciones que suelen manifestarse como fiebre.
- Infiltración y crecimiento de los órganos, lo cual provoca linfadenopatías, esplenomegalia, dolor óseo y disfunción inmunitaria
- Algunas posibles manifestaciones orales son: pérdida de piezas dentales, abscesos pulpares, ⁶⁴ gingivorragia, petequias, úlceras, infecciones orofaríngeas. ³⁶

Tratamiento. El control antineoplásico se realiza mediante fármacos citotóxicos y antimetabolitos, como son los agentes alquilantes, alcaloides y hormonas. Algunos de los medicamentos que se emplean comúnmente son vincristina, citarabina, metotrexato, daunorribicina, interferón α , busulfán, y hormonas como prednisona.

El trasplante de médula de un donador compatible con el receptor, previa radiación total del organismo y dosis altas de ciclofosfamida, es una opción de tratamiento para los pacientes con leucemias agudas y mieloide crónica. ³⁶

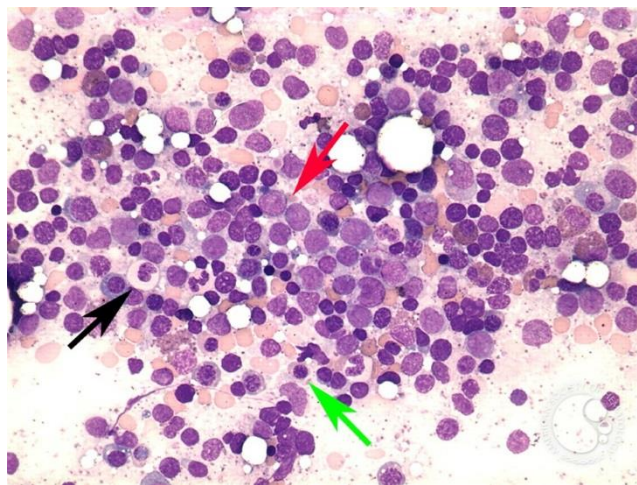
9.3 MIELODISPLASIA

Se emplean diferentes términos para referirse a la mielodisplasia, tales como mielodisplasias, síndromes mielodisplásicos y displasias medulares. Las mielodisplasias constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas que se caracterizan por eritropoyesis ineficaz que conduce casi siempre a anemia y citopenias variables en sangre periférica. ^{37, 84}

Fisiopatológicamente son trastornos clonales, probablemente provocados por un aumento de la apoptosis intramedular de los precursores mieloides, que pueden ocurrir como una enfermedad *de novo* o años después de la exposición a tratamientos productoras de mutaciones genéticas (p. ej., radiaciones ionizantes, poliquimioterapia).⁸⁵

La siguiente imagen corresponde al aspirado de médula ósea de un paciente con síndrome mielodisplásico. La flecha negra señala una célula mielóide hipogranular. Las flechas rojas señalan blastos y la flecha verde indica una célula eritroide de maduración asincrónica.¹⁵³

Fig. 51. Síndrome mielodisplásico.¹⁵³



A continuación se mencionan las características de las diferentes mielodisplasias de acuerdo a la clasificación realizada en 1983 por el grupo FAB (The French-American British Cooperative Group):⁸⁴

1. Displasia medular tipo I (anemia refractaria indiferenciada). Por lo general, se presenta en individuos mayores de los 50 años. Algunas características son la anemia y reticulocitopenia en sangre periférica. En las muestras de médula ósea se observa celularidad normal o aumentada, con hiperplasia eritroide.⁸⁴



2. Displasia medular tipo II (anemia sideroblástica idiopática adquirida).

La diferencia fundamental con la displasia anterior, es que, en médula ósea, más de 15% de los precursores eritroides son sideroblastos en anillo. Esto es, las células eritroides exhiben gránulos de hemosiderina en torno al núcleo, dispuestos a manera de anillo perinuclear. ⁸⁴

3. Displasia medular tipo III (anemia refractaria con exceso de blastos).

Siempre hay algún grado de citopenia que afecta dos o más de las series hematopoyéticas. La médula ósea es hipercelular y muestra grados variables de hiperplasia eritroide o granulocítica.

El cuadro clínico de los pacientes es variable. Además de las citopenias, los enfermos sufren fiebre de grado diverso, dolor óseo y, en ocasiones, manifestaciones de hiperhistaminemia, como prurito cutáneo, enfermedad péptica, sangrado de tubo digestivo, etcétera.

4. Displasia medular tipo IV (leucemia mielomonocítica crónica).

La característica que define esta entidad es monocitosis en sangre periférica mayor de $1 \times 10^9/L$. La médula semeja la de la displasia medular tipo III, pero muestra aumento en monocitos y promonocitos.

5. Displasia medular tipo V (anemia refractaria con exceso de blastos en transformación).

Este trastorno incluye casos de citopenias en pacientes de cualquier edad (generalmente con un periodo corto de síntomas) que no pueden clasificarse en ninguno de los tipos de leucemia aguda mieloide (M0 a M7 de la clasificación FAB). Los enfermos tienen más de 5% de blastos en la sangre periférica, así como blastos tipo I y II en la médula ósea entre 20 y 30%, en ocasiones con cuerpos de Aürer en los precursores granulocíticos. ⁸⁴

Pronóstico. Estos padecimientos pueden considerarse como premalignos porque algunos evolucionan a leucemia aguda; por esta razón, también se han llamado preleucemias. No obstante ese término no es correcto ya que no todas



las displasias evolucionan a leucemia aguda, ni todas las leucemias agudas son precedidas por una fase de displasia medular. ⁸⁴

El promedio de supervivencia varía considerablemente, desde años hasta meses. Casi todos los pacientes fallecen a causa de las complicaciones de la pancitopenia, y no por la transformación leucémica. ³⁷

Tratamiento. Las transfusiones de paquetes de eritrocitos o plaquetas o ambos, así como el apoyo con antibióticos de amplio espectro, antimicóticos, o ambos, deben emplearse en casos necesarios. ⁸⁴

Las hormonas hematopoyéticas, así como los factores de estimulación de granulocitos y monocitos (GM-CSF o G-CSF) o la eritropoyetina (EPO), pueden mejorar las citopenias en sangre periférica. La EPO humana recombinante asociada con factores de crecimiento hemolinfopoyético ha mostrado ser de utilidad en mielodisplasias de alto riesgo. ⁸⁴ Sin embargo, sólo el trasplante de hemocitoblastos ofrece curación; se han señalado índices de supervivencia de 50% a los tres años. ³⁷

10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

10.1 ENFERMEDADES DE DISFUNCIÓN PANCREÁTICA

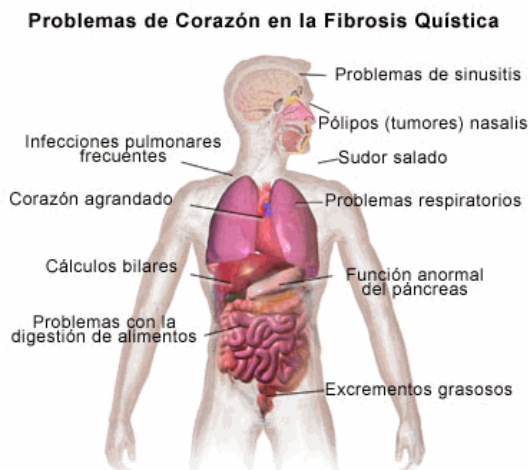
La insuficiencia pancreática puede resultar de cualquiera de las enfermedades mencionadas enseguida, pero también puede ser consecuencia de la desnutrición extrema. ⁵²

10.1.1 FIBROSIS QUÍSTICA

Las primeras descripciones histopatológicas de la fibrosis quística se realizaron en el siglo XVI, aproximadamente en 1595, y se deben al holandés Peter Paaw, quien hizo la autopsia de una niña de 11 años, supuestamente hechizada, que había padecido síntomas extraños durante ocho años de su vida. La paciente estaba delgada y su páncreas estaba abultado, cirroso, de color blanco brillante; después de cortarlo y abrirlo, determinó que la causa de la muerte fue una enfermedad del páncreas. ⁸⁶

La imagen siguiente señala las diversas afecciones relacionadas con la fibrosis quística. ¹⁵⁴

Fig. 52. Fibrosis quística. ¹⁵⁴





La fibrosis quística es la causa más común de insuficiencia pancreática.⁵⁹ La enfermedad también se denomina mucoviscidosis y representa el padecimiento autosómico recesivo más frecuente en la población de origen caucásico, donde se presenta con una incidencia de 1 caso por cada 2,000-3,000 recién nacidos vivos y se estima que 1 de cada 25 individuos es portador sano de la mutación.⁸⁸ La incidencia de FQ en la población mexicana es de 1 caso por cada 8,500 nacidos vivos.⁸⁷

En los países desarrollados los pacientes con fibrosis quística tienen una expectativa de vida de aproximadamente 35 años, mientras que en México es de 8 años.⁸⁸

La fibrosis quística es causada por la presencia de mutaciones en el gen *CFTR* (por sus siglas en inglés cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) que se localiza en el cromosoma 7q 31.2.2⁸⁶ y codifica para un canal de cloro denominado proteína reguladora de la conductancia transmembral (CFTR). Hasta el año 2006 se habían reportado alrededor de 1,300 mutaciones diferentes.⁸⁸ En México, se han identificado 46 mutaciones diferentes.⁸⁶

Se han descrito seis clases de mutaciones. Las clases I a III son las más comunes y generalmente se relacionan con insuficiencia pancreática.⁸⁶ Esas mismas mutaciones condicionan la pérdida total de la función de la proteína CFTR y causan un defecto en el transporte de electrolitos en la membrana apical de las células epiteliales. Este defecto conduce a la producción de secreciones exocrinas anormalmente viscosas y conlleva a una enfermedad multisistémica y progresiva.⁸⁸

La mayoría de los casos de fibrosis quística se manifiestan con la tríada clásica:⁸⁶

- ✚ Enfermedad pulmonar obstructiva progresiva crónica con infección agregada.
- ✚ Insuficiencia pancreática exocrina.



✚ Elevación en las concentraciones de Cl^- y Na^+ en el sudor.

Se puede distinguir la fibrosis quística del síndrome Shwachman-Diamond por las infecciones en vías respiratorias superiores, la prueba positiva de sudor y la ausencia de disfunción en médula ósea primaria.⁵²

10.1.2 SÍNDROME JOHANSON-BLIZZARD

En 1971 Johanson y Blizzard describieron un síndrome caracterizado por aplasia o hipoplasia congénita de las alas de la nariz, sordera, hipotiroidismo, talla baja, oligodoncia de los dientes permanentes y malabsorción. Su patrón de herencia es autosómico recesivo, con una incidencia aproximada de 1 por cada 250,000 recién nacidos. Hasta el año 2013 el número de pacientes descritos en la literatura mundial fue menor de 100 casos.⁸⁹

La manifestación clínica característica y consistente es la insuficiencia pancreática exocrina. Existe secreción disminuida de lipasas y tripsinógeno, así como malabsorción de grasas. Se puede apreciar un reemplazo del tejido exocrino por tejido lipomatoso y conectivo mediante tomografía computarizada, resonancia magnética o autopsia. La función endocrina se conserva por lo general durante la infancia. Sin embargo, durante la adolescencia o edad adulta, frecuentemente se desarrolla diabetes mellitus como resultado del proceso progresivo y destructivo del páncreas.⁹⁰

Otras características clínicas típicas son aplasia o hipoplasia de las alas de la nariz, anomalías dentales (como oligodoncia de dientes permanentes), defectos del cuero cabelludo, retraso del crecimiento y desarrollo psicomotor, estatura corta, hipotiroidismo, ano imperforado y anomalías genitourinarias. Algunos pacientes tienen un desarrollo intelectual normal pero otros pueden sufrir retraso mental, desde leve hasta severo.^{89, 90}

Las dos siguientes fotografías corresponden a una paciente de 3 años de edad con el síndrome Johanson-Blizzard. ⁸⁹



Fig. 53. Rostro característico en síndrome de Johanson-Blizzard: braquicefalia, frente estrecha con hipertriosis, cejas arqueadas y dispersas, fisuras palpebrales grandes y oblicuas hacia arriba con exposición del aparato lacrimal; puente nasal alto, con nariz corta en pico de loro e hipoplasia de las alas de la nariz. ⁸⁹



Fig. 54. Microdoncia y diastema. ⁸⁹

Estudios genéticos realizados en el 2005 encontraron mutaciones homocigotos o heterocigotos compuestos ⁹⁰ en el gen *UBR1* localizado en el cromosoma 15q15-q21 del cromosoma 15, que codifica para una ligasa de



ubiquitina. Estas mutaciones se han relacionado con la alteración de las células acinares del páncreas. ⁸⁹

El tratamiento sólo se limita al manejo sintomático. Por ejemplo, la insuficiencia pancreática exocrina es tratada mediante terapia de reemplazo de la enzima pancreática, semejante al manejo del síndrome Shwachman-Diamond y de la fibrosis quística. De igual modo, se pueden suministrar vitaminas liposolubles, en casos necesarios. ⁹⁰

Se distingue este síndrome del SDS por las anomalías genitourinarios, anales, auditivas y faciales, entre otras. Asimismo, en este síndrome hay ausencia de anormalidades hematológicas. ⁵²

10.1.3 SÍNDROME DE PEARSON

El síndrome de Pearson se diagnostica principalmente durante las etapas iniciales de la vida y se caracteriza por anemia sideroblástica refractaria con vacuolización de células progenitoras en la médula ósea, disfunción del páncreas exocrino y alteraciones diversas de naturaleza neurológica, hepática, renal y endocrina. ⁹¹

Consiste en una citopatía mitocondrial multiorgánica infrecuente, resultante de un defecto en la fosforilación oxidativa, consecuencia de una delección o duplicación del DNA mitocondrial (mtDNA). Tiene mal pronóstico y la muerte ocurre con frecuencia en la infancia. Otros signos frecuentes son fallo en el crecimiento, pancitopenia, acidosis metabólica, incremento marcado de lactato sérico y en líquido cefalorraquídeo, oftalmoplejía externa progresiva y miopatía proximal. ⁹¹

Fue descrito inicialmente por Pearson y colaboradores en 1979. Veinte años después Rötig y colaboradores señalaron a una delección de 4,977 pb en el DNA mitocondrial (mtDNA) como la causa más común de esta enfermedad. Hasta el momento se han publicado menos de 70 casos en la literatura internacional. ⁹¹

Al igual que en el síndrome Shwachman-Diamond (SDS), se observa disfunción exocrina del páncreas y de médula ósea. No obstante, se puede diferenciar del SDS por pruebas genéticas moleculares, y al examinarse la médula ósea ⁵² ya que pueden observarse sideroblastos de anillo (presencia de gránulos de hierro en forma de anillo alrededor del núcleo), así como precursores eritroides y mieloides con vacuolas. ⁵⁹ Estas características se observan en la siguiente imagen. ¹⁵⁵

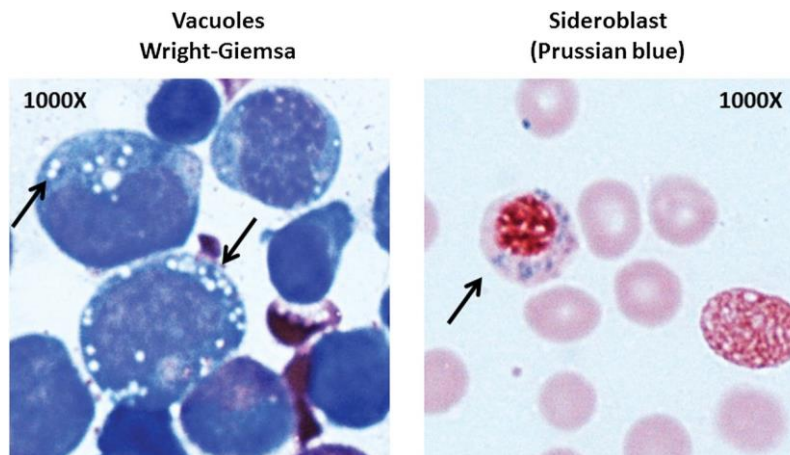


Fig. 55. Médula ósea de un paciente con síndrome de Pearson. A la izquierda se observan vacuolas en precursores mieloides; a la derecha un sideroblasto de anillo. ¹⁵⁵

10.2 ENFERMEDADES DE DISFUNCIÓN DE MÉDULA ÓSEA

10.2.1. ANEMIA DIAMOND-BLACKFAN.

Fue descrita por primera vez en 1936 por Josephs en un análisis de la anemia infantil. Posteriormente, fue clasificada por Diamond y Blackfan como una anemia hipoplásica congénita. ⁹² Su incidencia se estima entre 4 y 5 casos por cada millón de nacidos vivos. ^{79, 93}

Por lo general, es diagnosticada durante el primer año de vida ^{93, 94} al presentarse los síntomas comunes de letargo y palidez. Frecuentemente existen antecedentes familiares; se considera que alrededor de 45% de los



casos tienen un modo de herencia autosómico dominante.⁹² Cuando la anemia es adquirida, se asocia a diferentes neoplasias, enfermedades del colágeno, ciertas enfermedades virales y algunos medicamentos.⁹⁵

Su base genética es muy variada. Aunque están involucrados más de 12 genes diferentes en cromosomas distintos, varios se relacionan con proteínas ribosomales. Las mutaciones en el gen *RPS19*, que se ubica en el cromosoma 19q13.2, se presentan en aproximadamente 25% de los casos.^{93, 94}

Las características hematológicas principales son la anemia normocrómica macrocítica, reticulocitopenia y ausencia casi completa de progenitores eritroides en la médula ósea.^{92, 93, 94}

Los pacientes muestran un retraso en su crecimiento y hasta la mitad de ellos presentan malformaciones congénitas craneofaciales, cardíacas, de extremidades superiores y del sistema urinario. La hemoglobina F permanece en la mayoría de estos pacientes.⁹⁴ El tratamiento incluye esteroides y transfusiones sanguíneas, pero lo único definitivo es el trasplante de médula ósea.⁹²

Las siguientes imágenes muestran dos de las posibles manifestaciones de la anemia Diamond-Blackfan: médula ósea con deficiencia marcada de precursores eritroides⁹³, y pulgares de 3 falanges.¹⁵⁶

Fig. 56. Médula ósea.⁹³

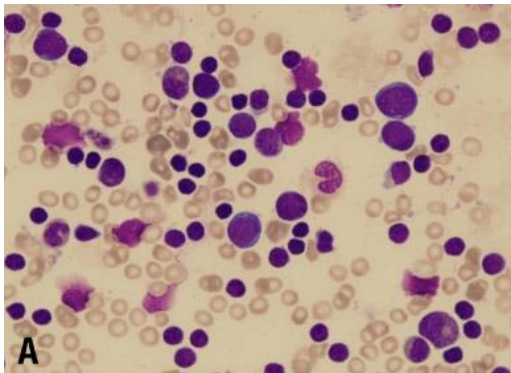


Fig. 57. Pulgares con 3 falanges.¹⁵⁶



10.2.2 ANEMIA DE FANCONI

Fue descrita por primera vez en 1927 por un pediatra suizo, Guido Fanconi.⁹⁶ Es una enfermedad recesiva autosómica que se manifiesta por anomalías congénitas del desarrollo y pancitopenia (anemia, leucopenia y trombocitopenia) progresiva.³⁷ Tienen un riesgo elevado de neoplasias, sobre todo leucemia mieloide aguda y tumores sólidos.^{37, 96}

El paciente típico con anemia de Fanconi es de corta estatura, presenta manchas café con leche y anomalías que afectan el pulgar, el radio y las vías genitourinarias.³⁷ La siguiente imagen muestra una anomalía del pulgar de la anemia de Fanconi.¹⁵⁷

Fig. 58. Anemia de Fanconi.¹⁵⁷





Para excluir este síndrome como diagnóstico, se puede realizar una prueba denominada rotura cromosómica MMC/DEB.²⁸ Los cromosomas celulares de estos pacientes son muy susceptibles a sustancias que establecen enlaces cruzados con el DNA,^{37, 97} y se rompen muy fácilmente. Ejemplos de esas sustancias son la mitomicina C (MMC), la diepoxibutano (DEB) y el cisplatino.

97

10.2.3 DISQUERATOSIS CONGÉNITA

La disqueratosis congénita fue descrita por primera vez por Zinsser in 1906, y subsecuentemente por Engman in 1926 y Cole en 1930. Por sus contribuciones, también se denomina a esta enfermedad como síndrome de Zinsser–Engman-Cole.⁹⁸ Es una enfermedad aún más rara que la anemia de Fanconi, existiendo solo 425 casos reportados en la literatura hasta el año de 2007.⁹⁶ Se desconoce la incidencia precisa, pero se estima en 1 caso por cada 1,000,000 individuos.^{98, 99} La proporción de casos en hombres en comparación con mujeres es de 13 a 1. La modalidad hereditaria en aproximadamente 85% de los casos es recesiva, ligada al cromosoma X; el 15% restante de los casos presenta herencia autosómica dominante o recesiva.⁹⁹ Se ha señalado al gen *DKC1*, que codifica a la proteína disquerina, como responsable de la disqueratosis ligada al cromosoma X.¹⁰⁰

Los signos clínicos aparecen alrededor de los 10 años de edad. Además de afectaciones hematológicas, oftalmológicas y neurológicas⁹⁸, se presenta una triada típica de manifestaciones mucocutáneas que consiste en hiperpigmentación reticular de la piel, distrofia de las uñas y leucoplasia oral.⁹⁶ Hay una transformación maligna en alrededor de 35% de los casos de leucoplasia.⁹⁸ Las siguientes fotografías muestran la distrofia de las uñas (Fig. 59)¹⁵⁸, hiperpigmentación reticular de la piel (Fig. 60)⁹⁸ y leucoplasia en lengua (Fig. 61).⁹⁸

Fig. 59. Distrofia de uñas. ¹⁵⁸

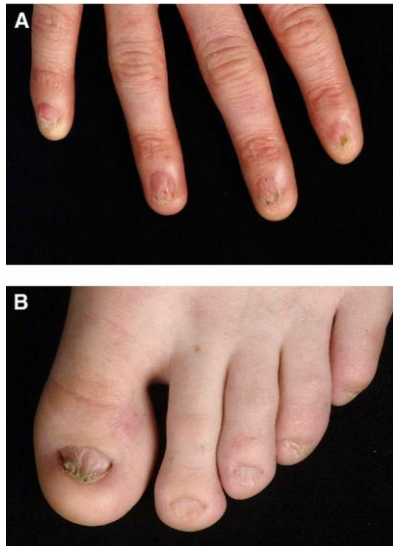


Fig. 60. Hiperpigmentación reticular de la piel. ⁹⁸



Fig. 61. Leucoplasia en lengua. ⁹⁸



Dado el riesgo muy alto que tienen estos pacientes de presentar fallas de médula ósea, se conoce más por ser un síndrome hereditario de disfunción de médula ósea. Entre 80 y 90% de los pacientes con este síndrome desarrollan esta disfunción antes de los 30 años de edad y es la primera causa de muerte.



El tratamiento con andrógenos aminora los síntomas de anemia, pero no proporciona alivio permanente. En el pasado se presentaba un alto índice de morbilidad y mortalidad en estos pacientes al someterse al trasplante de células madre hematopoyéticas. Actualmente, se intenta individualizar la administración del trasplante con lo que se han obtenido mejores resultados.

101

Estas enfermedades y la anemia aplásica pueden descartarse como diagnósticos con base en estudios clínicos y un examen de médula ósea. Además, no se presenta la disfunción exocrina primaria de páncreas en estos síndromes. ⁵²

10.3 ENFERMEDADES NEUTROPÉNICAS

La neutropenia transitoria puede ser resultado de medicamentos o infecciones.

52

Se puede diferenciar el síndrome Shwachman-Diamond de las siguientes enfermedades mediante pruebas hematológicas, hallazgos clínicos y evaluaciones genéticas moleculares. ⁵²

La neutropenia congénita tiene dos modalidades de herencia, una es la autosómica recesiva descrita por el médico Rolf Kostmann en una familia sueca con infecciones y neutropenia en 1956. ^{102, 103} La otra es la autosómica dominante que se relaciona con el gen elastasa de neutrófilos. Se describirá primero la neutropenia de Kostmann.

10.3.1 NEUTROPENIA CONGÉNITA DE KOSTMANN

Esta enfermedad también se conoce como enfermedad de Kostmann, agranulocitosis infantil y neutropenia congénita grave-3. Es causada por una mutación homocigoto o heterocigoto compuesto en el gen *HAX1*, en el cromosoma 1q21. ¹⁰⁴



En este padecimiento, la cifra de neutrófilos totales es menor a 200 por mm^3 desde el primer día de nacimiento. El aspirado de la médula ósea es normocelular, con detención en la maduración de las formas mieloides (promielocito-mielocito).¹⁰³

Durante el primer mes de vida aproximadamente 50% de los pacientes padecen infecciones bacterianas graves; los agentes causales más frecuentes forman parte de la flora normal, como *Staphylococcus aureus* y microorganismos gramnegativos.¹⁰³ Son pacientes muy susceptibles a las infecciones micóticas.¹⁰⁴

El primer signo que se detecta puede ser la onfalitis¹⁰³, una infección en el cordón umbilical en el recién nacido.¹⁶⁴ Otros signos son diarrea, neumonía, abscesos hepáticos, pulmonares y del tejido subcutáneo que no responden al tratamiento en el primer año de vida. Se han descrito adicionalmente fiebre e inflamación orofaríngea con úlceras bucales y gingivitis. Además, se ha encontrado esplenomegalia en 20% de algunos pacientes estudiados.¹⁰³

La neutropenia congénita grave se considera un síndrome preleucémico¹⁰⁴. En el curso de la enfermedad, algunos pacientes sufren síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda. Se han relacionado estas complicaciones con una mutación adquirida en el gen GCSF3R (factor estimulante de colonias de granulocitos). Esta mutación se detecta en 80% de las personas con neutropenia congénita grave que padecen leucemia mieloide aguda.¹⁰³

La neutropenia congénita grave puede provocar la muerte si no se trata. En la actualidad, el tratamiento consiste en la administración de antibióticos de amplio espectro, rhG-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano) y trasplante de médula ósea.¹⁰³



El rhG-CSF incrementa la cuenta de neutrófilos y previene las infecciones en 90% de los casos, con lo que la supervivencia y la calidad de vida son mayores. ¹⁰³

10.3.2 NEUTROPENIA CÍCLICA

Está relacionada con mutaciones en el gen elastasa de neutrófilos (en inglés, elastase neutrophil expressed *ELANE*). ¹⁰⁵

Es un síndrome neutropénico que se conoce bien, pero poco frecuente. Aunque puede aparecer de forma esporádica, suele heredarse de forma autosómica dominante. Su causa se asocia a mutaciones del gen *ELANE* (elastase neutrophil expressed, antiguamente ELA2), que está localizado en el cromosoma 19p. Las mutaciones causan la interrupción periódica de la producción celular mieloide en la médula ósea.

El cuadro clínico típico se caracteriza por episodios de fiebre, con duración de 5 a 7 días, que se repiten aproximadamente cada 3 semanas. Asimismo, se presentan úlceras orales e inflamación orofaríngea, desde el primer año de vida. Estos cuadros suelen acompañarse de neutropenia < 200/L de 3-5 días de duración. La bacteremia es rara (bacilos gramnegativos o anaerobios), pero pueden cursar como neumonías, abscesos dentarios, gingivitis, amigdalitis, e incluso peritonitis o necrosis intestinal. ¹⁰⁵

Entre los episodios, los individuos se encuentran asintomáticos, las cifras de neutrófilos se normalizan y el desarrollo es normal. El cuadro suele mejorar en la edad adulta y no está asociado a riesgo de malignidad. Para llegar al diagnóstico se requiere la realización de biometrías hemáticas seriadas al menos tres veces por semana, durante 4 a 6 semanas, para confirmar el patrón cíclico. Si se realiza un estudio de médula ósea en fase neutropénica no se observarán neutrófilos maduros, pero se obtendrán resultados normales en fases de no neutropenia. El tratamiento con factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) es eficaz, tanto para minimizar las infecciones, como para acortar los ciclos de neutropenia. ¹⁰⁵



10.4 ENFERMEDAD DE DISPLASIA ESQUELÉTICA

10.4.1 SÍNDROME HIPOPLASIA DE CARTÍLAGO-CABELLO

El síndrome hipoplasia cartílago-cabello también es conocido como condrodisplasia metafisiaria tipo McKusick.⁹⁵ Es una enfermedad autosómica recesiva rara que fue descrito por primera vez por McKusick y colaboradores en 1965¹⁰⁶ en una población ultra conservadora de los Amish, en Pennsylvania EEUU. La incidencia estimada es de 1.5 casos por cada 1,000 nacidos vivos en la población Amish y de 1 caso por cada 23,000 individuos en la población finlandesa.¹⁰⁷ Fuera de estas poblaciones, la enfermedad es rara y se desconoce la incidencia exacta.⁹²

Es un trastorno causado por mutaciones en el gen *RMRP*^{92, 107} localizado en el brazo corto del cromosoma 9 (9p21-p12). Este gen participa en el procesamiento de RNA mitocondrial.^{92, 95, 106, 107}

Presenta múltiples manifestaciones clínicas como condrodisplasia metafisiaria, inmunodeficiencia, cabello delgado y escaso, talla baja con extremidades cortas, arqueamiento de miembros inferiores y predisposición elevada a una variedad de neoplasias,^{92, 95, 107} sobre todo linfoma no-Hodgkin y carcinoma de células basales.⁹²

Algunas de las características faciales que presentan estos pacientes son labios gruesos y evertidos. En algunos también se han observado anomalías dentales como microdoncia, una muesca única en el centro del borde incisal de los incisivos permanentes y duplicación de las cúspides linguales de los premolares inferiores.¹⁰⁶

Dentro de las disfunciones hematológicas pueden presentarse anemia macrocítica y linfopenia⁹² marcada, acompañada de neutropenia. La anemia puede presentarse en el 80% de los pacientes.⁹⁵ Puede tratarse con transfusiones sanguíneas, pero la única cura consiste en el trasplante de células madre de médula ósea.^{92, 106}



SÍNDROME SHWACHMAN-DIAMOND



Este síndrome tiene algunas similitudes con el de Shwachman-Diamond porque también presenta manifestaciones gastrointestinales, esqueléticas, como disostosis metafisiaria ²⁸, hematológicas e inmunológicas. No obstante, las anomalías esqueléticas de la hipoplasia cartílago-cabello se pueden distinguir de las del síndrome Shwachman-Diamond. Asimismo, las características gastrointestinales del síndrome CHH (por sus siglas en inglés cartilage hair hypoplasia) son consecuencia de complicaciones de infección más que por insuficiencia exocrina de páncreas. ⁵²



11. REPORTE DE CASOS

Los primeros casos presentados son de México y los subsecuentes de otros países.

Caso 1.¹⁰⁸ En el año 2000, se informa del primer caso probable del síndrome Shwachman-Diamond en México. El cuadro clínico concuerda con el síndrome, pero los autores del informe no confirmaron de manera definitiva el diagnóstico por desconocerse en ese momento el gen responsable.¹⁰⁸

A los 6 años de edad la paciente fue admitida a un centro de salud por pérdida de peso que culminó en caquexia. Los antecedentes clínicos incluían periodos intermitentes de diarrea, algunos de los cuales duraban semanas, equimosis, petequias, edema en extremidades inferiores y fiebre. Se diagnosticó anemia, neutropenia, e insuficiencia exocrina del páncreas y se le recetó un suplemento de enzima pancreática. La paciente lo tomó por 3 meses, mejoró su diarrea y aumentó de peso, pero discontinuó su tratamiento por cuestiones económicas. Ya no hubo seguimiento del caso en ese centro de salud.

A los 14 años de edad fue admitida al Hospital del Niño Morelense (Cuernavaca, Morelos) del IMSS. Pesaba 18 kg, y sus signos vitales eran los siguientes:

- ☞ Pulso: 120
- ☞ Respiraciones por minuto: 24
- ☞ Temperatura: 36°C
- ☞ Presión arterial: 90/60 mmHg.

La paciente se quejaba de dolor en las extremidades inferiores y de sentir frío aún con cobertores adicionales. Hubo lapsos en que estaba consciente, pero parecía estar desorientada y con frecuencia se quedaba dormida.¹⁰⁸ Tenía alopecia parcial y su cabello era delgado, descolorido y frágil. Su higiene bucal era muy deficiente; sus encías estaban inflamadas y sangraban. Presentaba también halitosis.¹⁰⁸



Tanto las extremidades inferiores como las superiores eran delgadas y con poca masa muscular. Las extremidades inferiores mostraban edema de fóvea hasta una altura correspondiente a la mitad de la tibia. En el tercio inferior había una descoloración purpúrea con lesiones ampollosas que drenaban fluido serohemático. La paciente manifestaba dolor extremo a la palpación de las extremidades inferiores.

La paciente fue enviada a la unidad de cuidados intensivos, donde se le suministró suero, electrolitos y antibióticos de amplio espectro. A pesar de las medidas tomadas, sufrió un choque séptico y falleció de paro cardíaco menos de 12 horas después de ser admitida al hospital.

La autopsia mostró, entre otros datos, grasa abundante en el páncreas y fibrosis en 90% de su estructura exocrina. Asimismo, se detectó leucemia mieloide aguda en la médula ósea. Por las características clínicas del caso, se consideró el diagnóstico de síndrome de Shwachman-Diamond, aunque no se confirmó genéticamente.

Se obtuvieron muestras de sangre de los 6 hermanos de la paciente para verificar que no tuviesen el mismo síndrome. 3 hermanos tuvieron niveles anormales de tripsinógeno y 2 presentaron niveles bajos de isoamilasa en sangre. La estatura de todos los hermanos era inferior al tercer percentil. Sin embargo, su peso se ubicó entre los percentiles 25 y 50. Se consideraron entonces factores genéticos más que nutricionales como causantes de su baja estatura. No fue posible obtener más evaluaciones clínicas de los hermanos de la paciente fallecida por falta de cooperación de los padres. No estaban dispuestos a acudir nuevamente al hospital por el largo y complicado trayecto que debían recorrer, lo que además implicaría tiempo perdido de su trabajo.



Caso 2. ¹⁰⁹ En el año 2005, Sánchez y colaboradores informan del caso de un paciente con síndrome de Shwachman-Diamond que fue atendido en el Hospital Médica Sur en el Distrito Federal. ¹⁰⁹

El paciente es del género masculino, con 26 años de edad al momento del reporte. Fue diagnosticado con el síndrome de Shwachman-Diamond desde la infancia, en tratamiento exclusivamente con enzimas pancreáticas, y pobre control de la enfermedad. Tuvo cuadros de infecciones recurrentes desde el nacimiento.

El padecimiento inicial por el cual acudió al hospital fue un “rash” en la cara, específicamente en la región de la barba, con 5 días de evolución hasta convertirse en costras hemáticas y melicéricas. Se hace referencia a fiebre no cuantificada, con escalofríos. Veinticuatro horas después el paciente refiere aumento de volumen generalizado en cuello, doloroso a la palpación y odinofagia. Por la fiebre persistente acude el paciente al hospital. Algunos de los signos vitales obtenidos a su ingreso son los siguientes:

- ❖ Peso: 47 kg
- ❖ Talla: 1.47 m
- ❖ Presión arterial: 110/70
- ❖ Temp. 39 °C

Durante el examen físico se observó, entre otros aspectos, aumento de volumen generalizado del cuello, con eritema asociado. A la auscultación de los campos pulmonares se detectó la presencia de estertores crepitantes en la región basal izquierda.

En la biometría hemática de ingreso se observó un conteo bajo de neutrófilos y plaquetas. La tomografía computarizada de senos paranasales demostró pansinusitis. La tomografía del cuello mostró celulitis y múltiples adenopatías submandibulares y subclaviculares. El cultivo de secreción nasal fue positivo para *Estafilococo aureus*. ¹⁰⁹



Los diagnósticos sindromáticos fueron: ¹⁰⁹

1. Síndrome febril.
2. Síndrome de condensación basal izquierda.
3. Síndrome de Shwachman-Diamond.

Los diagnósticos finales fueron:

1. Impétigo.
2. Celulitis.
3. Pansinusitis.
4. Infección de vías urinarias.
5. Neumonía basal izquierda.
6. Neutropenia.
7. Trombocitopenia.
8. Hiponatremia hipotónica, normovolémica.
9. Hipokalemia.

El paciente estuvo hospitalizado durante dos semanas. Con tratamiento antibiótico, la infección de la piel remitió. El conteo de neutrófilos regresó a un nivel normal. En el cuello se formó un absceso que fue drenado, y del cual se aisló *Estafilococo aureus*. Después de su estancia en el hospital fue dado de alta, sin datos de infección. El informe no menciona más datos sobre el caso.

¹⁰⁹

Casos 3 y 4.¹⁶ En el año 2008, Figueroa, et al, reportan dos casos de pacientes con el síndrome Shwachman-Diamond que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México. ¹⁶

I. El primer caso es de una paciente de género femenino, que al momento del informe tenía 1 año y 4 meses. Su padecimiento inició durante el primer mes de vida con evacuaciones disminuidas de consistencia y fétidas con esteatorrea. A los 4 meses de edad se agrega palidez progresiva. Es transfundida en 4 ocasiones por anemia, en otra institución. ¹⁶

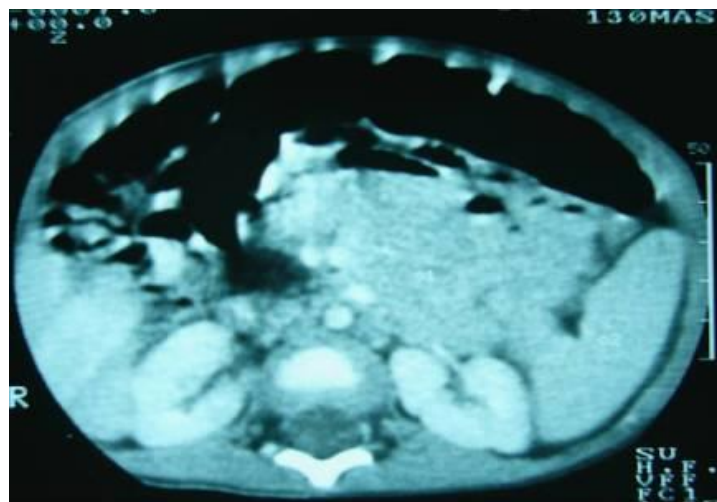
A los 7 meses es enviada al Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría por anemia en estudio; se manejó con hierro oral por 4 meses sin mejoría, agregándose entonces los diagnósticos de neutropenia y plaquetopenia. Se realizó entonces un aspirado de médula ósea; presentaba hipocelularidad con hiperplasia y cambios megaloblásticos eritroides. En dos ocasiones se midió la hemoglobina fetal y en ambas mediciones fue alta. A la edad de 14 meses, al persistir con evacuaciones aguadas, esteatorrea y detención en la curva de peso y talla, se envía la paciente al Servicio de Gastroenterología y Nutrición para su estudio. ¹⁶

A continuación se mencionan algunos de los datos de la exploración física:

- ∞ Peso: 7.5 kg ($p < 3$; esto es, inferior al 3er percentil)
- ∞ Talla: 70 cm ($p < 3$)
- ∞ Extremidades con hipotrofia muscular

Las radiografías de huesos largos revelaron desmineralización, acopamiento (ahuecado en forma de copa) de metáfisis distales de fémur y proximales de tibia, además de edad ósea retrasada. La tomografía computarizada de abdomen mostró hipodensidad pancreática. Enseguida se muestra la tomografía de este caso. ¹⁶

Fig. 62. Tomografía de abdomen. ¹¹⁰



Con base en los datos recabados por el equipo médico se llegó al diagnóstico de síndrome de Shwachman-Diamond. Se inició suplemento con enzimas pancreáticas y la evolución de la paciente fue satisfactoria al momento del informe. ¹⁶

II. El segundo caso es de un paciente masculino de 5 meses de edad al momento del informe. Su padecimiento lo inicia desde el nacimiento con evacuaciones líquidas, fétidas y esteatorrea. Presentó además infecciones frecuentes de vías urinarias y respiratorias, así como detención de la curva de peso y talla. Es ingresado al Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México, por deshidratación que llevaba 5 días de evolución. ¹⁶

A continuación se mencionan algunos de los datos de la exploración física:

- ☞ Peso: 3.3. kg ($p < 3$; esto es, inferior al 3er percentil)
- ☞ Talla: 61 cm ($p < 3$)
- ☞ Disminución de masa muscular de tórax y extremidades. Extremidades con hipotrofia muscular.

Las radiografías de huesos largos mostraban ensanchamiento de metáfisis distal de fémur y proximal de tibia, acopamiento (ahuecado en forma de copa) epifisiario y desmineralización, con edad ósea retrasada. Abajo se muestra la radiografía correspondiente del caso. ¹⁶

Fig. 63. Radiografía de huesos largos. ¹¹¹





Con base en los datos obtenidos, se llegó al diagnóstico de síndrome de Shwachman-Diamond. Se inició el tratamiento con fórmula y suplemento con enzimas pancreáticas. La evolución del paciente a los tres meses era satisfactoria. ¹⁶

Caso 5. ¹¹² En el año 2006, Church reporta un caso de una paciente del género femenino que no fue diagnosticada con el síndrome Shwachman-Diamond hasta los 41 años de edad. ¹¹²

La paciente de 41 años de edad llegó al hospital para una consulta inmunológica, acompañada por su psiquiatra. El motivo de su visita era su preocupación por estar expuesta a moho ambiental y una tos atribuida a infecciones recurrentes de vías respiratorias superiores e inferiores. La paciente refirió haber sufrido infecciones respiratorias frecuentes desde la infancia, incluyendo otitis media recurrente, mastoiditis y dos episodios de neumonía. La paciente refirió tener granulocitopenia congénita, específicamente el síndrome de Kostmann.

Adicionalmente comentó la paciente que tenía problemas digestivos, que no podía subir de peso y que comía cada 3 o 4 horas para evitar inquietud emocional. Los estudios gastroenterológicos realizados a través de los años sólo sirvieron para descartar diagnósticos como infecciones crónicas, intolerancia al gluten y colitis ulcerativa. La paciente describió una lista de aproximadamente 20 medicamentos psicotrópicos que le habían sido recetados para tratar su “desorden bipolar atípica”. ¹¹²

A continuación se mencionan algunos de los datos de la exploración física:

- ☞ Peso: 45.9 kg
- ☞ Talla: 158.4 cm
- ☞ Presión arterial: 107/64 mmHg



No hubo hallazgos físicos fuera de lo común pero se hizo referencia a la inestabilidad emocional de la paciente, requiriendo apoyo del psiquiatra para calmarse. ¹¹²

Los estudios de laboratorio confirmaron neutropenia e insuficiencia pancreática exocrina. Por estos hallazgos, la leve deficiencia inmune, la malabsorción y neutropenia crónicas reportadas por la paciente, se consideró el diagnóstico de síndrome de Shwachman-Diamond.

Se realizó un estudio genómico del DNA de la paciente para confirmar el diagnóstico. Se identificaron las siguientes dos mutaciones:

c.183_184 TA>CT y c.258 + 2T>C.

Se interpretaron estos datos como una mutación heterocigoto compuesto, con una mutación del gen *SBDS* heredada de cada uno de los padres. A partir de este diagnóstico, la paciente ya no regresó al hospital. ¹¹²

Caso 6. ¹¹³ En 2007 se conocían 22 mutaciones diferentes en el gen *SBDS*. De ellas, 50% son mutaciones puntuales. Las restantes comprenden mutaciones de corte y empalme (18%), deleciones pequeñas (14%), conversiones del/ins (9%), duplicaciones pequeñas (5%) y mutaciones sin sentido (5%). Aquí se describe por primera vez la deleción del exón 3 (c.258+374_459+250del). Al parecer las secuencias AluSx, que se encuentran en los flancos del exón 3, participaron en esta deleción. ¹¹³ AluSx se refiere a una subfamilia de secuencias de DNA que tienen capacidad de replicarse. Generalmente se encuentran en los intrones; aunque no codifican proteínas, pueden provocar trastornos como el descrito aquí. ¹⁶⁴

Este caso es de una paciente del género femenino que fue diagnosticada con síndrome Shwachman-Diamond a la edad de 4 años, después de ser evaluada clínicamente en un hospital pediátrico en Portugal y de realizarse estudios genómicos de la paciente y sus padres. ¹¹³



Fue admitida por primera vez al hospital a los tres meses de edad, por retraso en el desarrollo, anemia severa, hepatomegalia con hepatitis y eczema extensa. Durante su primer año de vida ingresó varias veces en el hospital para recibir transfusiones sanguíneas o a causa de infecciones graves, consecuencia de la neutropenia cíclica. Al investigar su caso se detectó disfunción de médula ósea así como hepatitis persistente.¹¹³

Inicialmente se consideró el síndrome de Pearson como diagnóstico, por lo que a los 6 meses de edad fue sometida a una biopsia muscular y a una biopsia del hígado. No hubo anomalías histológicas en la primera. En la biopsia del hígado se detectó hepatitis crónica reactiva y hemosiderosis. No se detectaron mutaciones comunes en el análisis del DNA mitocondrial. Posteriormente, a los 14 meses de edad se hizo evidente la insuficiencia pancreática; el valor de elastasa fecal era de 36 µg/g, cuando el valor normal es superior a 200 µg/g. Se inició entonces tratamiento con suplemento de enzima pancreática. Una segunda biopsia hepática posterior reveló hepatitis crónica leve y una actividad normal de complejos enzimáticos mitocondriales. Se sospechó entonces del síndrome de Shwachman-Diamond y las radiografías esqueléticas revelaron condrodisplasia metafisiaria.

Cuando se realizó el reporte del caso, la paciente tenía 5 años. Ya se había recuperado de la anemia y la neutropenia, pero aún padecía de hepatitis leve, eczema recurrente y baja estatura. El desarrollo psicomotor se reportó como normal.¹¹³

Estudios de DNA genómico del caso. Los estudios del DNA genómico de la paciente revelaron la mutación conocida c. 258+2T>C7 (p.Cys84serfsX3) y el polimorfismo c. 201A>G, ambos heterocigotos. La mamá también presentaba la primera mutación y el papá era heterocigoto para tres polimorfismos, una igual a la paciente.¹¹³ Con estudios adicionales, se detectó la delección del exón 3. Con esta mutación se traduce una proteína con 67 aminoácidos



internos faltantes (p.l87_Q153del), que representa aproximadamente 30% de la proteína SBDS. ¹¹³

Caso 7. ¹⁰ Este caso es de un paciente masculino de 6 meses de edad que presentaba dificultades para alimentarse (con biberón) y subir de peso. Al nacer pesó 3.86 kg (percentil 75), pero a partir de la semana 14 de edad disminuyó su peso hasta el percentil 9. Durante una consulta, el médico detectó que los pulmones del paciente estaban congestionados y con sibilaciones. Las heces estaban muy grasosas y de olor ofensivo. Sus pruebas de sangre mostraron un nivel alto de alanina aminotransferasa (ALT) de 73 U/L (rango de referencia 0-45 U/L) y un conteo neutrofílico de $1.9 \times 10^9/L$, cercano al límite inferior (rango de referencia $1.5-8 \times 10^9/L$). Se decidió realizar una prueba de sudor y determinar el nivel de elastasa fecal. ¹⁰

La prueba de sudor fue positiva (cloruro de 75 mmol/L). La elastasa fecal era extremadamente baja (<15 UI). La radiografía del tórax fue normal. Se diagnosticó fibrosis quística.

A petición de los padres, se repitió la prueba de sudor dos veces más y en ambas instancias el resultado fue negativo. Se repitió la prueba de elastasa fecal y nuevamente el resultado fue extremadamente bajo (<15 UI); se confirmó entonces la insuficiencia pancreática.

Dado lo anterior, se consideró al síndrome Shwachman-Diamond como diagnóstico y una prueba genética lo confirmó. El paciente era homocigoto para la mutación 258 + 2T>2C, mientras que sus padres eran heterocigotos respecto de la misma mutación.

No se pudo determinar la causa del primer resultado positivo en la prueba de sudor, pero se recomienda repetirla hasta 3 veces para garantizar un diagnóstico certero. ¹⁰



Caso 8. ¹¹⁴ En 2008 se reporta el primer caso del síndrome de Shwachman-Diamond confirmado mediante análisis genético en Corea del Sur. La paciente femenina tuvo un peso al nacer de 2.5 kg (percentil 25 a 50). Aproximadamente a los 3 meses de edad fue internada por primera vez al hospital por convulsiones y neutropenia. Desde entonces tuvo varios episodios de otitis media purulenta y neumonía. Poco después de la erupción dental, presentó muchas caries, por lo que requirió tratamiento odontológico. Durante la infancia tardía tuvo esteatorrea, con heces malolientes.

A los 42 meses de edad, se le internó al hospital por segunda vez, a causa de la esteatorrea y baja estatura; medía 87.7 cm (menor al percentil 3). Los signos vitales eran normales para su edad. A la exploración oral se observó estomatitis angular, diversas caries y coronas protésicas. La edad ósea de acuerdo al examen radiológico era de apenas 27 meses. En la tomografía computarizada se detectó infiltración grasa considerable en el páncreas.

En el cuadro siguiente, se enlistan los resultados del análisis genético de la paciente y de algunos de sus familiares.

Cuadro 3. Resumen de hallazgos genéticos del caso. ¹¹⁴

| SUJETO | MUTACIÓN | | POLIFORMISMO |
|----------------|---------------|-----------------|---------------------------------|
| | c. 258 + 2T>C | c. 183_184TA>CT | |
| | | | c. 201A>G de un solo nucleótido |
| Paciente | Homocigoto | Heterocigoto | Heterocigoto |
| Padre | Heterocigoto | Heterocigoto | Heterocigoto |
| Abuela paterna | Heterocigoto | Heterocigoto | Heterocigoto |
| Madre | Heterocigoto | | |

Fuente propia consultando Lee JH, Bae SW, Yu JJ, et al. **A Case of Shwachman-Diamond Syndrome Confirmed with Genetic Analysis in a Korean Child.** J Korean Med Sci 2008; 23(1): 142-145



SÍNDROME SHWACHMAN-DIAMOND



Adicionalmente, se encontró una secuencia tipo silvestre en la región del exón 2 del gen *SBDS* (síndrome Shwachman-Bodian-Diamond) en los hermanos gemelos menores de la paciente, su abuelo y tía paternos. ¹¹⁴



12. ENFOQUE ODONTOLÓGICO

Los pacientes con síndrome Shwachman-Diamond pueden presentar una variedad de deficiencias hematológicas que se manifestarán mediante diversos signos y síntomas a nivel oral. Es importante que el cirujano dentista conozca estas diferentes manifestaciones, a fin de tomar decisiones acertadas durante la consulta. ¹⁶⁴

12.1 ANEMIA FERROPÉNICA

El paciente puede referir sensación de ardor en la lengua. A la inspección, se observará palidez de la mucosa, en particular en el paladar blando, lengua y tejidos sublinguales. Si persiste la anemia habrá atrofia de las papilas filiformes y fungiformes de la lengua. Como consecuencia, el dorso lingual se mostrará liso y brillante. También es frecuente observar queilitis angular y candidiasis oral. El proceso de cicatrización después de una intervención de cirugía bucal será más retardado. ¹¹⁵

12.2 ANEMIA APLÁSICA

Puede aparecer de una forma aparentemente súbita o tener un comienzo más gradual. Las hemorragias suelen ser el primer síntoma; el paciente puede referir que en fechas recientes ha notado un sangrado fácil con los roces, hemorragias gingivales, epistaxis y petequias. Las mujeres además pueden describir mayor abundancia en sus periodos menstruales recientes. Los pacientes pueden referir otros síntomas derivados de la anemia, como lasitud, debilidad, disnea y una sensación de martilleo en los oídos. ³⁷

En la cavidad oral las hemorragias gingivales espontáneas y la presencia de petequias son signos tempranos de la anemia aplásica. Más adelante aparecen hiperplasia gingival, lesiones herpéticas, púrpura y equimosis. Asimismo, puede haber palidez en la mucosa yugal por el déficit de eritrocitos.

Las siguientes imágenes muestran algunos signos de la anemia aplásica, como son petequias y equimosis (Fig. 64)¹⁵⁹, e hiperplasia gingival difusa con hemorragia sulcular (Fig. 65).¹⁶⁰

Fig. 64. Petequias y equimosis. ¹⁵⁹



Fig. 65. Hiperplasia gingival. ¹⁶⁰



Pueden formarse úlceras necróticas con márgenes eritematosas, en especial en zonas de trauma como la mucosa yugal, el paladar y las encías. Las infecciones orales como la candidiasis o el herpes son más frecuentes en estos pacientes; algunos desarrollan gingivitis y periodontitis. ¹¹⁵

En estos pacientes se deben evitar procedimientos que puedan provocar hemorragias ya que, por la deficiencia de plaquetas, puede haber sangrado espontáneo en las encías, además de otros eventos hemorrágicos como petequias, manchas purpúreas o francos hematomas en la mucosa bucal. La falta de leucocitos expone al paciente a infecciones en cavidad bucal por bacterias, hongos y virus. Existe también la posibilidad de encontrar una estomatitis ulcerativa en la mucosa bucal y la faringe, así como linfadenopatía cervical y submandibular. ³⁶

Por lo que se refiere a procedimientos como extracciones, algunos autores sostienen que se pueden llevar a cabo con la condición de que el nivel de leucocitos sea adecuado (neutrófilos $> 50 \times 10^6/L$) y el de plaquetas sea superior a $50 \times 10^9/L$. ¹¹⁵



Otros concuerdan con la condición de un nivel adecuado de neutrófilos, pero enfatizan que la cicatrización retardada puede condicionar sangrado posquirúrgico y posible infección agregada, las cuales pudieran ser situaciones que complicarían la atención de los pacientes. Por tales motivos, cualquier procedimiento que implique estos riesgos debe de valorarse detenidamente antes de llevarse a cabo, siendo preferible esperar a que mejore la condición sanguínea y se controle la causa de la anemia. ³⁶

Cuando se presenten condiciones agudas que requieran tratamiento quirúrgico, debe manejarse solamente el aspecto sintomático mediante medicamentos, hasta que el paciente sea llevado a un estado de control, el cual puede determinarse al recuperar los niveles normales de hematocrito, hemoglobina, cuenta celular y la estabilización de los índices eritrocíticos.

Los índices eritrocitarios, también denominados globulares o corpusculares, son de gran utilidad para poder clasificar las anemias y son los siguientes:

- ☞ Volumen corpuscular medio (VCM). Indica el volumen medio de los eritrocitos, con lo cual se pueden clasificar como microcíticas, normocíticas o macrocíticas.
- ☞ Hemoglobina corpuscular media (HCM). Expresa la cantidad media de hemoglobina que contiene cada eritrocito.
- ☞ Concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC). Corresponde a la cantidad de hemoglobina contenida en un eritrocito, en proporción del tamaño del glóbulo rojo. ³⁶

Si es necesario realizar el procedimiento quirúrgico, se recurrirá a tratamiento antibiótico y transfusiones sanguíneas. El procedimiento quirúrgico se puede llevar a cabo con bisturí eléctrico, con la ventaja de que produce electrocoagulación e impide las hemorragias. Es importante contar con agentes hemostáticos locales o sistémicos como son ácido épsilon-aminocaproico y ácido tranexámico para controlar la gingivorragia. ¹¹⁵



Se proporcionan las siguientes recomendaciones para el manejo de la sintomatología y lesiones bucales en los diversos tipos de anemia: ³⁶

- ✚ Para la ulceración local y síntomas de dolor y ardor se pueden emplear colutorios con agua tibia salina o con bicarbonato de sodio para atenuar las molestias y limpiar las úlceras.
- ✚ Para facilitar el tratamiento inmediato en el consultorio e incluso para el alivio de las molestias al comer, se puede utilizar anestésicos o sedantes tópicos como Graneodin, Lonol o Vantal bucofaríngeo.

A fin de evitar infecciones secundarias en las zonas ulceradas es recomendable la utilización de agentes antibacterianos locales como oxitetraciclina o enjuagues antisépticos que no irriten la mucosa denudada del epitelio, por lo que es preferible evitar productos con yodo o alcohol. Para tratar la queilitis angular debe recurrirse a antimicóticos tópicos. De cualquier forma, la promoción de higiene bucal es sumamente importante. ³⁶

12.3 TROMBOCITOPENIA

En la cavidad oral normalmente aparecen petequias y más frecuentemente en el paladar ^{R2}, acompañadas de petequias cutáneas. Además, se pueden presentar hemorragias gingivales espontáneas. Es posible observar depósitos marrones en los dientes debido a la gingivorragia crónica, que produce hemosiderina y otros productos de degradación. ¹¹⁵

Ante situaciones de urgencia se debe solicitar una cuenta de plaquetas: con cifras menores a 50,000 trombocitos/mm³ de sangre, debe posponerse cualquier actividad quirúrgica y resolver los problemas de dolor con el uso de fármacos. ³⁶

Cuando el cirujano dentista enfrente una verdadera emergencia quirúrgica, debe hacer una interconsulta con el hematólogo, para discutir la posibilidad de que el paciente reciba una transfusión de sangre completa o de plaquetas, de manera que alcance cifras superiores a 50,000 trombocitos/mm³. ³⁶



Es importante que se cuente con hemostáticos locales antes de llevar a cabo procedimientos quirúrgicos que impliquen sangrado, en pacientes con trastornos plaquetarios. Es necesario disponer de elementos que coadyuven a la formación de un buen coágulo sanguíneo, como los descritos en el siguiente cuadro. ³⁶

Cuadro 5. Hemostáticos locales ³⁶

| Producto | Acción |
|---|---|
| Celulosa regenerada oxidada (Surgicel® J & Johnson) | Formación de un coágulo artificial. Tiene afinidad por la hemoglobina. |
| Esponja de gelatina oxidada. (Gelfoam® Upjohn) | Forma una trama con fibrina y contribuye a formar el coágulo. |
| Colágena microfibrilar. (Avitene® Avicon) | Permite el atrapamiento de las plaquetas. |
| Trombina tópica. (Parke-Davis) | Convierte el fibrinógeno en fibrina. Útil en áreas de hemorragia venosa o capilar inaccesibles. |
| Coagulite® | Mezcla de crioprecipitado del factor VII, trombina y EACA. |
| Ácido tranexámico (enjuagues posoperatorios) | Impide el proceso de fibrinólisis. |
| Cloruro de aluminio | Precipita proteínas y contribuye a la hemostasia capilar. |
| Epinefrina al 1:1,000 | Produce vasoconstricción arteriolar y capilar |
| Electrocauterio | Produce coagulación de las proteínas en el sitio de corte o aplicación. |



| Producto | Acción |
|---------------------|--|
| Suturas | Contribuye a la oclusión de los vasos. |
| Férulas de acrílico | En los colgajos palatinos contribuye a la hemostasia al ejercer presión sobre los tejidos y vasos. |

Castellanos JL, Díaz LM, Gay O. *Medicina en odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas*. 2ª edición. Editorial Manual Moderno, México, DF, 2002, p. 177

Cuando la trombocitopenia ha sido resuelta, puede realizarse cualquier procedimiento odontológico incluyendo extracciones y procedimientos quirúrgicos o periodontales.³⁶

Consideraciones farmacológicas. En los pacientes con trombocitopenia o disfunciones plaquetarias es importante evitar el uso de fármacos que comprometan aún más la hemostasia primaria. El ácido acetilsalicílico y muchos de los AINE alteran la agregación plaquetaria, por lo que su prescripción en la consulta dental está restringida.³⁶

12.4 NEUTROPENIA

La higiene bucal es de suma importancia en los pacientes con síndrome Shwachman-Diamond, y en particular aquellos que presentan neutropenia crónica para evitar gingivitis y la pérdida de piezas dentales.²⁸

La neutropenia en los pacientes con el síndrome Shwachman-Diamond se describe como intermitente por lo que se considera que las descripciones que se ofrecen a continuación serían aplicables. Además, algunos pacientes padecen neutropenia de manera constante.¹⁶⁴

Durante el periodo en el paciente tenga pocos neutrófilos, será más susceptible a las infecciones¹¹⁵ bacterianas, virales o micóticas de la cavidad oral. Puede presentar úlceras bucales recidivantes,⁶⁴ mismas que en ocasiones son profundas, grandes, dolorosas y recubiertas por una

pseudomembrana blanquecina y rodeadas de eritema leve ¹¹⁵, como se observan en las figuras 66 y 67. La pericoronitis, como se muestra en la figura 68, y los abscesos bucales son también manifestaciones bucales comunes.³⁶

Fig. 66. Ulceración. ¹⁶¹



Paciente con mucositis en el labio superior. Aspecto inicial de la lesión caracterizado por eritema y edema. ¹⁶¹

Fig. 67. Ulceración. ¹⁶¹



Misma paciente con una lesión de mucositis en el labio superior caracterizada por la presencia de ulceración y pseudomembrana blanca en la superficie. ¹⁶¹

Fig. 68. Pericoronitis. ¹⁶²





A fin de seleccionar el esquema antibiótico adecuado a cada caso, se requiere realizar cultivos. El antibiótico a elegir por lo general será de amplio espectro y administrado por vía parenteral. Las úlceras pueden tratarse con el empleo de anestésico tópico y de antibióticos como neomicina y bacitracina, combinados con nistatina, administrados también de manera local. Para el dolor puede utilizarse una mezcla de hidróxido de magnesio con clorhidrato de difenhidramina al 5% sin vehículo de alcohol. ³⁶

Las aftas son comunes en pacientes con neutropenia cíclica, y suelen aparecer en cada periodo neutropénico. Se presentan tanto en mucosa móvil como fija y suelen durar 3 días.

La enfermedad periodontal puede ser severa y desproporcional a la presencia de placa bacteriana, especialmente en niños y adolescentes. La terapia debe incluir el empleo de antibióticos por vía sistémica, así como un estricto control de placa dentobacteriana. ³⁶

En todos los cuadros de alteraciones de los neutrófilos se deben emplear medidas preventivas como la aplicación de fluoruro tópico y selladores de foseas y fisuras. Es imperante el control de infecciones intraorales para disminuir la necesidad de tratamientos quirúrgicos. En ocasiones, pero no en todas, la eliminación de placa y cálculo, así como el tratamiento periodontal con enjuagues de clorhexidina al 0.2% pueden frenar la progresión de la periodontitis. Cuando no se puede evitar la cirugía oral, debe verificarse un número de plaquetas $> 50 \times 10^9/L$, un recuento de neutrófilos $> 50 \times 10^6/L$ y una concentración de hemoglobina $> 70 \text{ g/L}$ para minimizar el riesgo de hemorragia e infección posquirúrgica. ¹¹⁵

Ante cifras menores a $1,000 \text{ neutrófilos/mm}^3$ de sangre se debe proporcionar profilaxis antibiótica. ¹¹⁵



Otras medidas aplicables para disminuir el riesgo de bacteremia son los enjuagues previos con clorhexidina, la administración de antibiótico prequirúrgico y posquirúrgico y el cierre primario de las heridas quirúrgicas. ¹¹⁵

12.5 MANEJO DEL PACIENTE CON LEUCEMIA

Los riesgos principales de los pacientes con leucemia son la hemorragia y la infección. El tratamiento de estos enfermos debe tomar en cuenta estas complicaciones. Las posibilidades de manejo pueden ser las siguientes. ³⁶

Pacientes con leucemia aguda. En términos generales, estos pacientes sólo deberían recibir tratamiento sintomático de las lesiones bucales y atender las urgencias derivadas de los problemas dentoperiodontales agudos. El tratamiento dental de rutina está contraindicado por los elevados riesgos de infección y sangrado.

Es importante que el clínico conozca los fármacos empleados en el paciente a fin de determinar si las lesiones bucales que pudieran observarse son producto de la leucemia o de la terapia medicamentosa antileucémica. También es relevante conocer la cuenta sanguínea.

Se debe sugerir al médico tratante y el paciente que en cuanto se logre una condición estable, será necesario establecer un control bucodental estricto, particularmente de los aspectos cariosos, pulpares y periodontales, para que éstos no compliquen la condición sistémica. ³⁶

Paciente leucémico en receso. Es importante conocer cuando se administró la última dosis de quimioterapia, así como la biometría hemática. Los parámetros que deben tomarse en cuenta para iniciar el tratamiento dental son: más de 70,000 plaquetas/mm³, más de 10 g Hb/dL y más de 2,000 neutrófilos/mm³ en sangre. Si no se cumplen estos indicadores es preferible esperar unos días a que los valores hematológicos se normalicen y así tener mayor seguridad en el manejo del paciente. ³⁶ Es importante que los médicos tratantes remitan a los pacientes en receso, en particular para sanear los focos

infecciosos presentes o potenciales de infección. Los problemas cariosos y periodontales deberán ser controlados en su totalidad. ³⁶

Pacientes leucémicos en fase de remisión. Los pacientes en esta condición se tratan como sanos. Deben eliminarse los irritantes locales y disminuir los riesgos infecciosos de origen periodontal, dental y pulpar.

Paciente con tratamiento antileucémico o con trasplante de médula. Si este grupo de pacientes muestran cifras de neutrófilos maduros menores a $1,000 \times \text{mm}^3$ de sangre o presentan caries extensas y/o afecciones periodontales, pudiera ser necesario el uso de antibióticos profilácticos. Esto está particularmente indicado en extracciones y otros procedimientos que produzcan sangrado.

12.6 MANIFESTACIONES BUCALES DE LEUCEMIA

Los pacientes pueden presentar palidez de piel y mucosas, hemorragia gingival espontánea o a la menor manipulación, aún en ausencia de problemas periodontales obvios. Puede haber ulceraciones en boca y faringe, que cuando además se infectan de manera secundaria, se caracterizan por grandes áreas de ulceración irregular y maloliente. Una señal particular es que carecen del halo eritematoso característico de todas las lesiones en tejidos blandos. ³⁶ Las siguientes fotografías muestran algunos de los signos bucales de la leucemia.

163

Fig. 69. Inflamación generalizada e hiperplasia gingival. ¹⁶³



Fig. 70. Hiperplasia gingival y papilas necróticas por paladar ¹⁶³





Los pacientes con leucemia aguda pueden desarrollar parestesias por infiltración leucémica a nervios periféricos y nervios craneales V y VII, que puede manifestarse en boca, especialmente en lengua o en tejidos cercanos. Los pacientes se quejan frecuentemente de dolor óseo por la hiperactividad medular, que puede incluir maxilares y huesos de la cara. ³⁶

Las infecciones por virus del herpes simple y varicela-zoster son muy comunes en quienes reciben terapia antileucémica, así como infecciones por hongos como *Candida albicans*, *Histoplasma* o *Aspergillus*.

Las lesiones ulcerosas pueden manejarse con soluciones antisépticas sin alcohol y con la aplicación local de antihistamínicos para reducir el ardor y el dolor. Las soluciones antisépticas disminuyen la flora irritante, lo que mejorará la sintomatología y la reparación; pueden emplearse enjuagues con clorhexidina.

Para tratar los problemas virales se recomiendan fármacos como aciclovir, ganciclovir o zidovudina.

En pacientes que han recibido trasplante de médula como tratamiento para leucemia, pueden aparecer en la mucosa bucal reacciones liquenoides, lesiones, áreas de atrofia y ulceración, así como hiposalivación marcada. ³⁶



CONCLUSIONES

El síndrome Shwachman-Diamond es una entidad relativamente nueva si se considera que fue descrita por primera vez en los años 60. Es un desorden genético autosómico recesivo cuya causa se descubrió hace menos de 20 años, en el año de 2003 para mayor precisión. En 90% de los casos, las mutaciones en el gen *SBDS* son las responsables de la amplia gama de síntomas que pueden manifestarse en estos pacientes.

Aunque existe esa diversidad de síntomas, destacan tres: insuficiencia pancreática, falla de médula ósea y anormalidades esqueléticas. Todos son interesantes, pero es quizá de mayor relevancia para el cirujano dentista la disfunción de médula ósea. Hay que estar vigilantes ante cualquier cambio en la hemostasia o inmunidad del paciente, ya que pueden presentar neutropenia y/o trombocitopenia. De ser así, algunos tratamientos odontológicos tendrán que posponerse en tanto se reestablezcan los números de neutrófilos, en caso de neutropenia o de plaquetas en caso de trombocitopenia. Es particularmente cierto para cualquier intervención que exponga al paciente a un mayor riesgo de infecciones o a hemorragias difíciles de controlar.

Si el paciente presenta neutropenia es muy probable que el cirujano dentista observe ulceraciones recurrentes recubiertas por una pseudomembrana blanquecina. Estas lesiones suelen ser dolorosas por lo se debe proporcionar alguna terapia para aminorar los síntomas. Para tratar las úlceras se pueden emplear antibióticos como neomicina y bacitracina combinados con nistatina, administrados de manera local. Sin embargo, para seleccionar con mayor precisión el antibiótico de amplio espectro específico para un caso individual es muy recomendable realizar un cultivo y solicitar la elaboración del antibiograma correspondiente.

En el paciente que cursa con neutropenia, es posible también observar periodontitis severa. En tal caso, también deberán emplearse antibióticos



parenterales y tener un control muy estricto de la placa dentobacteriana. Los enjuagues con clorhexidina pueden ayudar.

Si el paciente presenta trombocitopenia, el cirujano dentista observará con frecuencia petequias, particularmente en el paladar. Puede haber también hemorragias gingivales espontáneas. Ante estas situaciones, es preferible posponer cualquier intervención que conlleve sangrado hasta que se normalice el conteo plaquetario. Es imprescindible contar con agentes hemostáticos durante el tratamiento de estos pacientes.

Si la cifra de plaquetas del paciente a tratar es menor a $50,000/\text{mm}^3$ y existe una emergencia quirúrgica, se debe hacer una interconsulta con el hematólogo para ver la posibilidad de que el paciente reciba una transfusión.

Para poder prescribir apropiadamente, también será importante que el cirujano dentista esté familiarizado con los medicamentos de estos pacientes, sobre todo, si está bajo algún régimen de quimioterapia. Como con cualquier otro paciente comprometido sistémicamente, se deben tomar medidas preventivas adicionales.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, et al. **Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España.** An Sist Sanit Navar 2008; 31(Supl.2): 9-20
<http://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/viewArticle/1963>
Consultado en internet el 22/02/2015 a las 11:54
2. Cordier JF, Cottin V, Richeldi L. **Orphan Lung Diseases: A Clinical Guide to Rare Lung Disease.** Ed. Springer-Verlag, Londres, 2015, p.1
http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4471-2401-6_1
Consultado en internet el 22/02/15 a las 12:16
3. Burwick N, Shimamura A, Johnson ML. **Non-Diamond Blackfan Anemia Disorders of Ribosome Function: Shwachman-Diamond Syndrome and 5q-Syndrome.** Semin Hematol. 2011 April; 48(2): 136-143
<http://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/S0037196311000035>
Consultado en internet el 20/01/2015 a las 17:15
4. Maserati E, Pressato B, Valli R, et al. **The route to development of myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia in Shwachman-Diamond syndrome: the role of ageing, karyotype instability, and acquired chromosome anomalies.** Br J Haematol 2009; 145(2): 190-197
<http://onlinelibrary.wiley.com.pbidi.unam.mx:8080/doi/10.1111/j.1365-2141.2009.07611.x/pdf>
Consultado en internet el 15/11/2014 a las 11:50
5. Burwick N, Coats SA, Nakamura T, et al. **Impaired ribosomal subunit association in Shwachman-Diamond syndrome.** Blood 2012; 120(26): 5143-5152
<http://www.bloodjournal.org/content/120/26/5143>
Consultado en internet el 6/11/2014 a las 12:00
6. Austin KM, Gupta ML, Coats MA, et al. **Mitotic spindle destabilization and genomic instability in Shwachman-Diamond syndrome.** J Clin Invest 2008; 118(4): 1511-1518
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2263145/>
Consultado en internet el 10/12/2014 a las 20:07



7. Dror Y. **Shwachman-Diamond Syndrome**. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45(7): 892-901
<http://onlinelibrary.wiley.com.pbidi.unam.mx:8080/doi/10.1002/pbc.20478/pdf>

Consultado en internet el 13/11/2014 a las 13:00

8. Henson AL, Moore JB, Pascale A, et al. **Mitochondrial function is impaired in yeast and human cellular models of Shwachman Diamond syndrome**. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2013; 437(1): 29-34
<http://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/S0006291X13010024>

Consultado en internet el 13/11/2014 a las 14:12

9. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) # 260400 **Shwachman-Diamond Syndrome; SDS**. 2013
<http://www.omim.org/entry/260400?search=shwachman-bodian-diamond%20syndrome&highlight=syndromic%20shwachmanbodian-diamond%20syndrome>

Consultado en internet el 09/11/2014 a las 19:10 y el 03/12/2014 a las 18:00

10. Brown SMN, Buchdahl R. **Shwachman-Diamond syndrome in a child presenting with cystic fibrosis-type symptoms and a false-positive sweat test**. *J R Soc Med* 2008; 101(suppl 1) : 39-43
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2443996/>

Consultado en internet el 10/11/2014 a las 12:41

11. Higashi O, Hayashi T, Ohara K, et al. **Pancreatic Insufficiency with Bone Marrow Dysfunction (Shwachman-Diamond-Oski-Khaw's Syndrome) Report of a case**. *Tohoku J exp Med* 1967; 92(1) : 1-12
https://www.ijstage.ijst.go.jp/article/tjem1920/92/1/92_1_1/pdf

Consultado en internet el 31/01/2015 a las 17:55

12. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, et al. **The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction**. *J. Pediatr* 1964; 65(5): 645-663
13. Levin TL, Mäkitie O, Berdon WE, et al. **Shwachman-Bodian-Diamond syndrome: metaphyseal chondrodysplasia in children with pancreatic insufficiency and neutropenia**. *Pediatr Radiol* 2014; 44(11)



<http://link.springer.com.pbidi.unam.mx:8080/article/10.1007/s00247-014-3231-6>

Consultado en internet el 24/01/2015 a las 13:00 y 10/02/2015 a las 17:30

14. Burke V, Colebatch JH, Anderson CM, et al. **Association of Pancreatic Insufficiency and Chronic Neutropenia in Childhood.** Arch. Dis. Childh 1967; 42(222): 147-157
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2019717/pdf/archdisch01563-0041.pdf>

Consultado en internet el 23/01/2015 a las 21:05

15. Doe WF. **Two Brothers with Congenital Pancreatic Exocrine Insufficiency, Neutropenia and Dysgammaglobinemia.** Proc R Soc Med 1973; 66(11): 1125-1126
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1645205/pdf/procrsmed00328-0079.pdf>

Consultado en internet el 29/01/2015 a las 20:50

16. Figueroa R, Hernández R, Zárate F, et al. **Síndrome de Shwachman-Diamond. Reporte de dos casos.** Rev Enfer Infec Pediatr 2008; 22(86): 60-65
http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&idrevista=142&id_seccion=3356&id_ejemplar=5462&id_articulo=53912

Consultado en internet el 10/02/2015 a las 21:30

17. Piccoli CA, Liacouras, DA. **Pediatric Gastroenterology.** Ed. Mosby, Philadelphia, 2008, pp. 329-331, 333
18. Hassan F, Byersdorfer C, Nasr S. **Severe Shwachman-Diamond syndrome and associated CF carrier mutations.** Respir Med CME 2010; 3(1): 18-19
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S175500170900027X>

Consultado en internet el 13/11/2014 a las 13:17

19. Tamary H, Nishri D, Yacobovich J, et al. **Frequency and natural history of inherited bone marrow failure syndromes: the Israeli Inherited Bone Marrow Failure Registry.** Haematologica 2010; 95(8): 1300-1307.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2913078/>

Consultado en internet el 14/02/2015 a las 19:51



20. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. ***Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management.*** Orphanet Journal of Rare Diseases 2011; 6: 26
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3127744/>

Consultado en internet el 14/02/2015 a las 19:35

21. Tortora GJ, Derrickson B. ***Principios de anatomía y fisiología.*** 11ª edición. Ed. Médica Panamericana. México, DF, 2006, pp. 174-175, 649-650, 922-924
22. Schünke M. Shulte E, Schumacher U, et al. ***Prometheus. Texto y atlas de anatomía.*** Tomo 2. Órganos internos. 2ª Edición. Ed. Médica Panamericana, 2011, Madrid p.250
23. (FIG. 4) <http://esthernajeraw.blogspot.mx/2013/04/sistema-digestivo-anatomia-y-funcion.html> Revisado el 21/02/15 a las 20:02
24. Moore KL, Dalley AF, Anne M. R. Agur. ***Anatomía con orientación clínica.*** Ed. Wolters Kluwer Health España. Barcelona, 2010, p. 267
25. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. ***Gray Anatomía para estudiantes.*** 2ª Edición. Ed. Elsevier España. Barcelona, 2010, p. 320
26. (FIG. 5) <http://blog.ciencias-medicas.com/archives/1582> Revisado el 21/02/15 a las 20:24
27. (FIG. 6) <http://slideplayer.es/slide/304425/> Revisado el 21/02/15 a las 20:39
28. Shimamura A. ***Shwachman-Diamond Syndrome.*** Semin Hematol 2006 43(3): 178-188
<http://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/S0037196306000801>

Consultado en internet el 13/11/2014 a las 13:43

29. (FIG. 8) <http://quoteimg.com/long-bone-anatomy/> class connection.s3.amazonaws.com*97*flashcards*1455097*jpg*6_2-13F5D18E6611613E4E2.jpg/www.studyblue.com*notes*note*n*chapter6bonetissue*deck*3710137/ Revisado el 23/02/2015 a las 13:46
30. (FIG. 9) <http://www.orthopediatrics.com/docs/Guides/blounts.html> Revisado 23/02/15 a las 13:37
31. Gartner LP, Hiatt JL. ***Texto atlas de histología.*** 3ª edición. Ed. McGraw-Hill Interamericana, México, DF. 2008, pp. 225-226, 232-233, 236-238, 240-241
32. (FIG. 10) <http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio210/chap06/lecture1.html> Revisado el 23/02/15 las 13:31



33. Junquiera LC, Carneiro J. **Histología básica**. 5ª edición. Ed. Masson, Barcelona, 2000, pp.237, 240
34. Crocker J, Burnett D. **La ciencia del diagnóstico de laboratorio**. 2ª edición. Ed. McGraw-Hill Interamericana, México, DF, 2007, pp.249-251
35. (FIG. 11) <http://papariicuar0.blogspot.mx/2013/06/hematopoyesis.html>
Revisado 24/02/15 a las 18:35
36. Castellanos JL, Díaz LM, Gay O. **Medicina en odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas**. 2ª edición. Editorial Manual Moderno, México, DF, 2002, pp. 145, 147-148, 150-151, 158, 162-164, 166-167, 174, 176, 177, 179
37. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, et al. **Harrison. Principios de medicina interna**. Vol. 1. 17ª edición. Ed. McGraw-Hill Interamericana Editores, México, DF, 2009, pp. 376-378, 663, 665-666
38. Fuentes X, Castiñeiras MJ, Queraltó JM. **Bioquímica clínica y patología molecular**. Vol. II, 2ª edición. Ed. Reverté, Barcelona, 1998, p. 1014
39. Campbell NA, Reece JB. **Biología**. 7ª ed. Ed. Médica Panamericana, Madrid, 2007 pp. 221-223
40. Gardner EJ, Simmons MJ, Snustad DP. **Principios de Genética**. 4ª ed. Ed. Limusa Wiley, México, 2007, pp. 247-287
41. Sadava D, Heller HC, Orians GH, Purves W. **Vida. La ciencia de la biología**. 8ª ed. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 2009, pp. 42-46
42. Peña A, Arroyo A, Gómez A, Tapia R, Gómez EC. **Bioquímica**. 2ª ed. Editorial Limusa, México, D.F. 2004, pp. 84, 85, 88, 89
43. Voet D, Voet JG. **Bioquímica**, 3ª edición. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 2006, p. 170
44. Jorde LB, Bamshad MJ, Carey JC. **Genética médica**. 4ª ed. Ed. Elsevier España, Barcelona, 2011, pp. 11, 13-14
45. Jiménez-López S, Sánchez E. **El factor eIF4G: la proteína andamio del complejo de inicio de la traducción en eucariontes**. REB 2011; 30(4): 143-148.
<http://www.redalyc.org/pdf/490/49022566003.pdf>

Consultado en internet el 09/12/2014 a las 8:30

46. Fernández JA, Martínez V, Navas V. **Biotecnología aplicada a la medicina**. Ed. Díaz de Santos, Madrid, 2003, pp.37, 59
47. Jiménez LF, Merchant H. **Biología celular y molecular**. Editorial Pearson Educación de México, Edo. de México, 2003, pp. 405-407
48. Myers KC, Bolyard AA, Otto B, et al. **Variable Clinical Presentation of Shwachman-Diamond Syndrome: Update from the North American**



Shwachman-Diamond Syndrome Registry. J Pediatr 2014; 164(4): 866-867

<http://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/S0022347613014741>

Consultado en internet el 13/11/2014 a las 13:00

49. Myers KC, Rose SR, Rutter MM, et al. **Endocrine Evaluation of Children with and without Shwachman-Bodian-Diamond Syndrome Gene Mutations and Shwachman–Diamond Syndrome.** J Pediatr 2013; 162(6): 1235-1240

<http://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/S0022347612013960>

Consultado en internet el 13/11/2014 a las 13:30

50. Carvalho CMB, Zuccherato LW, Williams CL, et al. **Structural variation and missense mutation in SBDS associated with Shwachman-Diamond syndrome.** BMC Medical Genetics 2014, 15(1): 64

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057820/>

Consultado en internet el 06/11/2014 a las 13:00

51. Costa E, Santos R. **Hematologically important mutations: Shwachman-Diamond syndrome.** Blood Cells, Molecules, and Diseases 2008; 40(2): 183-184

<http://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/S1079979607001714>

Consultado en internet el 13/11/2014 a las 14:30

52. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. **Shwachman – Diamond Syndrome.** Gene Reviews (Internet) 2008.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1756/>

Consultado en internet el 03/12/2014 a las 18:00

53. Boocock GRB, Morrison JA, Popovic M, et al. **Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome.** Nat Genet. 2003; 33(1): 97-101

<http://www.nature.com/ng/journal/v33/n1/full/ng1062.html>

Consultado en internet el 06/11/2014 a las 12:30



54. Minelli A, Maserati E, Nicolis E, Zecca M, et al. ***The isochromosome i(7)(q10) carrying c.258 + 2t>c mutation of the SBDS gene does not promote development of myeloid malignancies in patients with Shwachman syndrome.*** Leukemia 2009; 23(4): 708-711
<http://www.nature.com.pbidi.unam.mx:8080/leu/journal/v23/n4/pdf/leu2008369a.pdf>

Consultado en internet el 15/11/2014 a las 12:56

55. Pressato B, Marletta C, Montalbano G, et al. ***Improving the definition of the structure of the isochromosome i (7)(q10) in Shwachman-Diamond Syndrome.*** Br J Haematol 2010; 150(5): 632-633.
<http://onlinelibrary.wiley.com.pbidi.unam.mx:8080/doi/10.1111/j.1365-2141.2010.08243.x/pdf>

Consultado en internet el 13/11/2014 a las 13:45

56. Johnson AW, Ellis SR. ***Of blood, bones, and ribosomes: is Shwachman-Diamond syndrome a ribosomopathy?*** Genes Dev 2011; 25(9): 898-900
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3084023/>

Consultado en internet 15/11/2014 a las 15:15

57. Finch AJ, Hilcenko C, Basse N, et al. ***Uncoupling of GTP hydrolysis from eIF6 release on the ribosome causes Shwachman-Diamond syndrome.*** Genes Dev 2011; 25(9): 917-929
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3084026/>

Consultado en internet el 15/11/2014 a las 16:00

58. Orelia C, Verkuijlen P, Geissler J, et al. ***SBDS Expression and Localization at the Mitotic Spindle in Human Myeloid Progenitors.*** PLoS ONE 2009; 4(9): e7084.
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0007084>

Consultado en internet el 04/12/2014 a las 19:00

59. Dror Y, Donadieu J, Koglmeyer J, et al. ***Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome.*** Ann NY Acad Sci 2011; 1242: 40-55
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2011.06349.x/full>



Consultado en internet el 04/11/2014 a las 19:30

60. Toivianen-Salo S, Mäkitie O, Mannerksoski M, et al. ***Shwachman-Diamond Syndrome Is Associated With Structural Brain Alterations on MRI.*** Am J Med Genet A 2008; 146A(12): 1558-1564
<http://onlinelibrary.wiley.com.pbidi.unam.mx:8080/doi/10.1002/ajmg.a.32354/pdf>

Consultado en internet el 13/11/2014 a las 16:00

61. Toivianen-Salo S, Raade MR, Durie PR, et al. ***Magnetic Resonance Imaging Findings of the Pancreas in Patients with Shwachman-Diamond Syndrome and Mutations in the SBDS Gene.*** J. Pediatr 2008; 152(3): 434-436
<http://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/S0022347607011596>

Consultado en internet el 13/11/2014 a las 14:47

62. (Fig. 30) <http://link.springer.com.pbidi.unam.mx:8080/article/10.1007/s00247-014-3231-6/fulltext.html>

Revisado 11/02/2015 a las 18:41

63. Myers KC, Davies SM, Shimamura A. ***Clinical and Molecular Pathophysiology of Shwachman-Diamond Syndrome: An Update.*** Hematol Oncol Clin N Am 2013; 27(1): 117-128
<http://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/S0889858812002080>

Consultado en internet el 06/11/2014 a las 12:15

64. Little JW, Falace DA, Miller CS, et al. ***Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico.*** 5ª edición. Ediciones Harcourt, Madrid, 1998, pp. 495, 500-501, 503
65. León-Bojorge B. ***Biopsia de médula ósea.*** Acta Pediatr Mex 2010; 31(4): 178-187
<http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2010/apm104h.pdf>

Consultado en internet el 27/01/2015 a las 21:16

66. Donadieu J, Fennteau O, Beaupain B, et al. ***Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome.*** Haematologica 2012; 97(9): 1312-1319
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3436231/>



Consultado en internet el 02/11/2014 a las 15:25

67. (FIG. 33) <http://link.springer.com.pbidi.unam.mx:8080/article/10.1007/s00247-014-3231-6/fulltext.html>

Revisado el 11/02/2015 a las 18:43

68. Hall GW, Dale P, Dodge JA. **Shwachman-Diamond syndrome: UK perspective.** Arch Dis Child 2006; 91: 521-524
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2082808/>

Consultado en internet el 14/02/2015 a las 13:47

69. Ho W, Cheretakis C, Durie P, et al. **Prevalence of oral diseases in Shwachman-Diamond syndrome.** Spec Care Dentist 2007; 27 (2): 52-58

<http://onlinelibrary.wiley.com.pbidi.unam.mx:8080/doi/10.1111/j.1754-4505.2007.tb00328.x/pdf>

Consultado en internet el 10/11/2014 a las 14:10

70. Pagana KD, Pagana T. **Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests.** 3ª edición. Ed. Mosby Elsevier, St. Louis [EEUU], 2006, p. 63

71. Andropoulos DB. **Appendix B: pediatric normal laboratory values.** En Gregory's Pediatric Anesthesia. 5ª edición. Ed. Wiley-Blackwell, Oxford [Inglaterra], 2012, p.1302

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444345186.app2/pdf>

Consultado en internet el 28/02/2015 a las 19:52

72. Ip, W F; Ellis, L; Beharry, S; Morrison, J; Rommens, J; Durie, PR. **Serum Pancreatic Enzymes in Patients with Shwachman-Diamond Syndrome.** J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999; 29(4):504

http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/1999/10000/Serum_Pancreatic_Enzymes_in_Patients_With.86.aspx

Consultado en internet el 28/02/2015 a las 20:37

73. Macías RY, Vicioso MI. **Bioquímica de las heces.** Ed Cont Lab Clín 2008; 11: 31-36

<http://www.seqc.es/dl.asp?184.149.202.241.0.20.10.3.101.159.3.113.230.195.71.12.202.158.48.232.249.117.75.214.137.83.169.34.481.29.244.43.222.151.66.30.199.71.124.228.91.165.216.192.188.>

Consultado en internet el 27/02/15 a las 20:40



74. Reyes MA, Aristizábal G, Leal F. **Neumología pediátrica. Infección, alergia y enfermedad respiratoria en el niño.** 5ª Edición. Ed. Médica Panamericana. Bogotá [Colombia], 2006, p. 414
75. Silva MC, García MJ. **Técnico especialista en laboratorio de atención primaria del Instituto Catalán de Salud.** Vol. I. Ed. Mad, Sevilla, 2006, p. 283
76. Salcedo A, García MD. **Fibrosis quística.** Ediciones Díaz de Santos. Madrid, 1998, pp. 276, 278
77. Strasinger S, Di Lorenzo M. **Análisis de orina y de los líquidos corporales.** 5ª edición. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 2010, pp. 256, 260
78. Tamames S, Martínez C. **Cirugía: fisiopatología general, aspectos básicos, manejo del paciente quirúrgico.** Ed. Médica Panamericana, Madrid, 1997, p.179
79. Orueta R, Gómez-Caro S. **Interpretación de la densitometría ósea.** Semergen 2010; 36(1): 27-30
<http://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/S1138359309000069>

Consultado en internet el 12/03/2015 a las 22:05

80. Martínez-Frías, ML. **¿Qué son los Microarrays? Aplicación al diagnóstico de anomalías congénitas.** Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. 2010, Serie V, No. 9, pp. 48-54
http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2010_AF.pdf

Consultado en internet el 13/03/2015 a las 16:00

81. Aguado M. **Microarrays de ADN en Microbiología.** RCCV 2007; 1(2): 125-134.
<http://revistas.ucm.es/index.php/RCCV/article/view/RCCV0707230125>
A

Consultado en internet el 15/03/2015 a las 17:27

82. Medina-Torres EA, Espinosa-Rosales F. **Microarreglos: Tecnología con aplicaciones en el campo de la salud humana.** Alerg Asma Inmunol Pediatr 2009; 18(2): 52-59
<http://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2009/al092c.pdf>

Consultado en internet el 13/03/2015 a las 14:29

83. (FIG. 47) <http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/160206200503.pdf>
Revisado el 15/03/2015 a las 18:00



84. Ruiz GJ. **Fundamentos de hematología**. 2ª edición. Ed. Médica Panamericana, México, DF. 1998, pp. 143, 145-148
85. Argente HA, Álvarez ME. **Semiología médica**. 2ª edición. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 2013, pp. 1131-1132
86. Moreno Y, Sánchez DM, Alemán P, Vizzuett R. **Fibrosis quística neonatal**. Rev Esp Méd Quir 2013; 18: 69-74
<http://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2013/rmq131j.pdf>

Consultado en internet el 17/03/2015 a las 23:20

87. Vázquez KJ, Alejandre A, García MC. **Descripción clínica de pacientes con fibrosis quística en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, 1995-2008**. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2009; 22(2): 84-91
<http://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2009/in092c.pdf>

Consultado en internet el 10/02/2015 a las 18:55

88. Orozco L, Chávez M, Saldaña Y, et al. **Fibrosis quística: la frontera del conocimiento molecular y sus aplicaciones clínicas**. Revista de investigación clínica. 2006; 58(2): 139-152
http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?id_revista=2&id_ejemplar=3692

Consultado en internet el 05/03/2015 a las 12:33

89. Nájera-Villagrana SM, Reyes-Cadena A, León-Hernández A. **Síndrome de Johanson-Blizzard. Informe de un caso y revisión de la literatura**. Acta Pediatr Mex 2014; 35(3): 212-217.
<http://www.atenfis.net/tratamiento-fibrosis-quistica.htm>

Consultado en internet el 17/03/15 a las 18:41

90. Rezaei N, Sabbaghian M, Liu Z, et al. **Eponym: Johanson-Blizzard syndrome**. Eur J Pediatr 2011; 170 (2):179-183
<http://link.springer.com.pbidi.unam.mx:8080/article/10.1007/s00431-010-1240-5>

Consultado en internet el 22/02/2015 a las 09:10

91. Cammarata-Scalisi F, López-Gallardo E, Emperador S, et al. **Síndrome de Pearson**. Reporte de un caso. Invest Clin 2011; 52(3): 261-267
<http://www.scielo.org.ve/pdf/ic/v52n3/art07.pdf>

Consultado en internet el 15/03/2015 a las 22:30



92. Narla A, Ebert BL. **Ribosomopathies: human disorders of ribosome dysfunction.** Blood 2010; 115(16): 3196-3205.
<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/115/16/3196.full.pdf>
Consultado en internet el 20/03/2015 a las 21:22
93. Chung NG, Kim M. **Current insights into inherited bone marrow failure syndromes.** Korean J Pediatr 2014; 57(8): 337-344
<http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3345/kjp.2014.57.8.337>
Consultado en internet el 22/02/2015 a las 16:27
94. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) # **105650 Diamond-Blackfan Anemia.** 2014
<http://www.omim.org/entry/105650?search=diamond-blackfan%25>
Consultado en internet el 13/03/2015 a las 21:16
95. Chueca MJ, Berrade S, Oyarzabal M. **Talla baja y enfermedades raras.** An Sist Sanit Navar 2008; 31(Supl 2): 31-53.
<http://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/viewArticle/1965>
Consultado en internet el 11/01/2015 a las 18:03
96. Esteves AC, Freitas O, Almeida T, et al. **Aplasias medulares congénitas.** An Pediatr (Barc) 2010; 73(2): 84-87
<http://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/S1695403310000664>
Consultado en internet el 07/03/2015 a las 16:08
97. Oostra AB, Nieuwint AWM, Joenje H, et al. **Diagnosis of Fanconi Anemia: Chromosomal Breakage Analysis.** Anemia 2012; 2012: 238731
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3368163/>
Consultado en internet el 02/03/2015 a las 19:00
98. Ray JP, Swain N, Ghosh R, et al. **Dyskeratosis congenita with malignant transformation.** BMJ Case Reports 2011
<http://casereports.bmj.com.pbidi.unam.mx:8080/>
Consultado en internet el 29/10/2014 a las 15:39
99. Roy B, Mondal G, Paul D, et al. **Dyskeratosis Congenita: A Rare Case Report.** J Nepal Paediatr Soc 2013; 33(3): 223-226.
<http://www.nepjol.info/index.php/JNPS/article/viewFile/8166/7668>



Consultado en internet el 04/11/2014 a las 20:42

100. Mason PJ, Bessler M. **The genetics of dyskeratosis congenita.** Cancer Genetics 2011; 204(12): 635-645
<http://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/S2210776211003085>

Consultado en internet el 18/03/2015 a las 22:50

101. Nelson ND, Bertuch AA. **Dyskeratosis congenita as a disorder of telomere maintenance.** Mutat Res 2012; 730(1-2): 43-51
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0027510711001503>

Consultado en internet el 18/03/2015 a las 22:42

102. Skokowa J, Germeshausen M, Zeidler C, et al. **Severe congenital neutropenia: inheritance and pathophysiology.** Curr Opin Hematol 2007; 14(1): 22–28.
http://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2007/01000/Severe_congenital_neutropenia_inheritance_and.6.aspx

Consultado en internet el 13/03/2015 a las 19:44

103. Córdova W, Pérez J, Galván C, Blancas L. **Neutropenia congénita grave.** Revista Alergia México 2010; 57(5): 176-181
<http://www.medigraphic.com/pdfs/revalemex/ram-2010/ram105h.pdf>

Consultado en internet el 11/01/2015 a las 18:51

104. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) # **610738 Severe Congenital Neutropenia-3.** 2013
<http://www.omim.org/entry/610738>

Consultado en internet el 13/03/2015 a las 19:44

105. Calvo C, Soler-Palacin P, Merino R, et al. **Documento de Consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica y la Sociedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente.** An Pediatr (Barc). 2011; 74(3):194.e1-194.e16
<http://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/S169540331000487X>



Consultado en internet el 21/03/2015 a las 17:02

106. Suárez-Salgado C, Muñoz-Salgado R, Fragoso-Río R. **Síndrome hypoplasia cartílago-cabello: reporte de un caso**. *Odontol Pediatr* 2013; 12(2): 140-145
<http://repebis.upch.edu.pe/articulos/op/v12n2/a5.pdf>

Consultado en internet el 11/01/2015 a las 19:05

107. Bordon V, Andrew R. Gennery AR, Slatter MA, et al. **Clinical and immunologic outcome of patients with cartilage hair hypoplasia after hematopoietic stem cell transplantation**. *Blood* 2010; 116(1): 27-35
<http://www.bloodjournal.org/content/116/1/27>

Consultado en internet el 20/03/2015 a las 20:57

108. Belkind-Gerson J, Ontiveros-Nevarés P, Ocampo-Roosens V, et al. **Shwachman-Diamond Syndrome in a Mexican Family**. *Archives of Medical Research* 2001; 32(4): 318-323.
<http://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/S0188440901002934>

Consultado en internet el 13/11/2014 a las 15:00

109. Arias EA, López G, Volkow P, et al. **Síndrome de Shwachman-Diamond: Reporte de caso y revisión de la literatura**. *Médica Sur, México* 2005; 12(2): 129-133
<http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2005/ms052g.pdf>

Consultado en internet el 20/01/2015 a las 19:18

110. (FIG.62) http://www.enfermedadesinfecciosas.com/casoclinico_005.php.
Revisado el 23/02/2015 a las 18:50

111. (FIG. 111) <http://www.enfermedadesinfecciosas.com/casoclinico005.php>
Revisado el 23/02/2015 a las 19:00

112. Church JA. **A Pediatric Genetic Disorder Diagnosed in Adulthood**. *PLoS Med* 2006; 3(1): e15
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1360621/>

Consultado en internet el 10/01/2015 a las 13:47

113. Costa E, Duque F, Oliveira J, Garcia P, et al. **Identification of a novel AluSx-mediated deletion of exon 3 in the SBDS gene in a patient with Shwachman–Diamond syndrome**. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2007; 39(1): 96-101



<http://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/S1079979607000289>

Consultado en internet el 13/11/2014 a las 16:32

114. Lee JH, Bae SW, Yu JJ, et al. **A Case of Shwachman-Diamond Syndrome Confirmed with Genetic Analysis in a Korean Child.** J Korean Med Sci 2008; 23(1): 142-145
<http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2008.23.1.142>

Consultado en internet el 29/10/2014 a las 13:44

115. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain C. **Manifestaciones clínicas de las hemopatías no neoplásicas en Odontología.** Med Clin (Barc) 2012; 139(1): 18–24
<http://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/S0025775311010670>

Consultado en internet el 25/10/2014 a las 20:02

116. (FIG. 1) <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/SBDS> Revisado el 30/03/2015 a las 21:47
117. (FIG. 2 y 3) <http://link.springer.com.pbidi.unam.mx:8080/article/10.1007/s00247-014-3231-6> Revisado el 30/03/2015 a las 21:50
118. (FIG. 7) http://www.healthywealthyandhappy.co.uk/?page_id=2007
Revisado el 4/02/2015 a las 21:58
119. (FIG. 12) <http://www.laboratoryequipment.com/news/2012/08/white-blood-cells-control-insulin-resistance>
Revisado el 01/04/2015 a las 12:46
120. (FIG 13) <http://genelon.in/in-vitro-production-of-platelets.php>
Revisado el 01/04/2015 a las 13:00
121. (FIG. 14) <http://galleryhip.com/interphase-cell-cycle-diagram.html>
Revisado el 31/03/2015 a las 18:45
122. (FIG. 15) http://recursos.cnice.mec.es/biologia/bachillerato/Segundo/biologia/ud03/02_03_04_02_022.html Revisado el 31/03/2015 a las 19:07



123. (FIG. 16) <http://www.biologiaescolar.com/2014/04/fase-mitosis.html> Revisado el 31/03/2015 a las 19:30
124. (FIG. 17) <http://2012books.lardbucket.org/books/an-introduction-to-nutrition/s10-01-defining-protein.html> Revisado 31/03/2015 a las 20:48
125. (FIG. 18) <http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio101/chap14/chap1.htm> Revisado el 31/03/2015 a las 21:38
126. (FIG.19) <http://philschatz.com/biology-book/contents/m44524.html>
Revisado el 31/03/2015 a las 22:07
127. (FIG. 20) http://www.wiley.com/college/boyer/0470003790/structure/tRNA/trna_intro.htm Revisado el 01/04/2015 a las 13:20
128. (FIG 21) <http://www.bioradiations.com/focus-on-applications/48-protein-interaction-analysis/1394-investigating-protein-translation-with-bio-rads-ngc-chromatography-system>
Revisado el 01/04/2015 a las 13:55
129. (FIG. 22) http://www.angelfire.com/magic2/bioquimica/sintesis_de_proteinas.htm Revisado el 31/03/2015 a las 23:00
130. (FIG. 23) <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/illustrations/isochromosomes>
Revisado el 01/04/2015 a las 17:40
131. (FIG. 24) <http://www.bloodjournal.org/content/118/16/4300.full-text.pdf+html> Revisado el 01/04/2015 a las 18:00
132. (FIG. 25) <http://www.hhmi.org/bulletin/fall-2014/errors-division>
Revisado el 03/04 a las 14:35
133. (FIG. 26) http://www.baxter.com/press_room/press_releases/2012/02_28_12_stem_cell_cmi.html
Revisado 02/04/2015 a las 12:30
134. (FIG 27) <http://directorsblog.nih.gov/2013/08/07/hela-cells-a-new-chapter-in-an-enduring-story/>



Revisado el 03/04/2015 a las 13:00

135. (FIG 28) <http://www.rense.com/general89/immot.htm>

Revisado el 02/04/2015 a las 16:48

136. (FIG. 29) http://henrietalackslegacy.com/?page_id=141

Revisado el 03/04/2015 a las 19:14

137. (FIG. 31) <http://imagebank.hematology.org/AssetDetail.aspx?AssetID=3158> Revisado el 01/04/2015 a las 19:30

138. (FIG. 32) http://www.pathologyoutlines.com/topic/bone_marrowshwachmandiamond.html Revisado el 01/04/2015 a las 19:35

139. (FIG. 34) <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.32354/pdf> Revisado el 13/11/2014 a las 16:00

140. (FIG. 35) <http://imperialhomeopathy.com/mouth-ulcers-apthous-ulcers/>

Revisado el 02/04/2015 a las 18:00

141. (FIG 36) http://www.dentalfind.com/go/general-dentistry/article/white_spots_on_teeth.html Revisado el 02/04/2015 a las 18:15

142. (FIG 37) <http://www.elitechgroup.com/corporate/products/market-segment/clinical-chemistry/cystic-fibrosis-sweat-tests/macroduct-r-sweat-collection-system-ref13/overview> Revisado el 22/02/2015 a las 13:36

143. (FIG. 38) <http://dxline.info/diseases/aspiration-bone-marrow>

Revisado el 03/04/2015 a las 22:15

144. (FIG. 39) <http://www.medicalsuppliesinc.com/product/1/CRD-BEK4511/Jamshidi-Economy-Bone-Marrow-Biopsyaspiration.html>

Revisado el 03/04/2015 a las 22:25



145. (FIGS. 40 y 41) [http://laboratory-manager.advanceweb.com/ Article/ Tables-and-Figures-from-Perspectives-in-Pathology.aspx](http://laboratory-manager.advanceweb.com/Article/Tables-and-Figures-from-Perspectives-in-Pathology.aspx)
Revisado el 03/04/2015 a las 22:46
146. (FIG. 42) <http://lexingtondiagnostic.com/dexa/> Revisado el 04/04/2015 a las 9:15
147. (FIG. 43) <http://www.orthozane.com/patient-education/dexa-scans/>
Revisado el 04/04/2015 a las 9:30
148. (FIG. 44) <http://www.dnalc.org/resources/3d/26-microarray.html>
Revisado el 04/04/2015 a las 9:45
149. (FIG. 45) <http://www.zo.utexas.edu/faculty/sjasper/bio301L/genetech2.html> Revisado el 04/04/2015 a las 10:45
150. (FIG. 46) <https://universe-review.ca/R11-16-DNAsequencing.htm>
Revisado el 04/04/2015 a las 11:22
151. (FIGS. 48 y 49) <http://www.haematologica.org/content/94/2/264>
Revisado el 04/04/2015 a las 11:30
152. (FIG. 50) [http://imagebank.hematology.org/ AssetDetail.aspx? AssetID =3356](http://imagebank.hematology.org/AssetDetail.aspx?AssetID=3356) Revisado el 04/04/2015 a las 12:20
153. (FIG. 51) [http://imagebank.hematology.org/AssetDetail.aspx?AssetID =1220](http://imagebank.hematology.org/AssetDetail.aspx?AssetID=1220) Revisado el 04/04/2015 a las 12:35
154. (FIG. 52) <http://www.atenfis.net/tratamiento-fibrosis-quistica.htm>
Revisado el 04/04/2015 a las 12:45



155. (FIG. 55) <http://www.bloodjournal.org/content/124/3/312>
Revisado el 04/04/2015 a las 13:00
156. (FIG. 57) <http://medlibes.com/entry/diamond-blackfan-anemia>
Revisado el 04/04/2015 a las 13:15
157. (FIG. 58) <http://radiopaedia.org/images/569196> Revisado el 04/04/2015
a las 13:20
158. (FIG. 59) <http://www.sciencedirect.com.pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/S107921040900239X> Revisado el 04/04/2015 a las 113:35
159. (FIG. 64) <http://pocketdentistry.com/3-potential-for-bleeding/>
Revisado el 04/04/2015 a las 18:30
160. (FIG. 65) <http://pocketdentistry.com/13-hematologic-disorders/>
Revisado el 04/04/2015 a las 19:12
161. (FIG. 66 y 67) http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852005000300002 Revisado el 04/04/2015 a las 19:15
162. (FIG. 68) <http://www.chmodontologia.com/galeria/odontopediatria/#all/1/grid>
Revisado el 04/04/2015 a las 19:45
163. (FIGS. 69 y 70) <http://ipj.quintessenz.de/index.php?doc=html&abstractID=20997> Revisado el 04/04/2015 A LAS 20:33
164. Fuente propia.