



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES AFILIADOS
AL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA,
CON DIAGNÓSTICO DE
SÍNDROME HEREDITARIO DE FALLA MEDULAR

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:
GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA

DRA. MARIA PAULA SOFIA LEAL ANAYA VALENZUELA

TUTOR

DR. ALFREDO DE JESUS RODRÍGUEZ GÓMEZ

COTUTOR

DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ

ASESORES METODOLÓGICOS

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA

FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



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.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A Alf, mi tutor, gracias por tu tiempo, paciencia y más que nada por incluirme en tu vida académica y personal. Gracias por motivarme y hacerme parte de tus proyectos, especialmente este, siempre estaré agradecida de haber formado parte del inicio de unos de los registros más importantes en nuestra población en relación con enfermedades genéticas. El aprender junto a ti me motiva a ser un mejor médico, investigador y persona. Gracias por ser tan atento y un excelente tutor, por la dedicación en este trabajo y por todos los nuevos conocimientos adquiridos.

Agradecimiento especial al proyecto PAPIIT-IA205022 “Destino celular en síndromes hereditarios de falla medular: búsqueda de mecanismos compartidos”.

A todos los del servicio de genética, en especial a la Dra. Del Castillo por su apoyo en la terminación de esta tesis como su dedicación y tiempo. A la Dra. Lieberman, Dra. Yokoyama, Dr. Villaruel y Dra. Lili Fernandez, gracias por su tiempo, paciencia y dedicación. Gracias a todos por transmitirme su entusiasmo y por darme las herramientas necesarias para lograr ser una gran genetista, estoy y siempre estaré eternamente agradecida con ustedes, mis padres académicos.

A todas las personas que llevo muy cerca en mi corazón de los diferentes laboratorios de citogenética, genética y cáncer y biología molecular. Gracias Dra. Bertha, Dra. Sara, Dra. Paty, a todos los del laboratorio de BioMole, por permitirme rotar en los laboratorios, por darme su tiempo y dejarme aprender de cada una de las personas que hacen grande esos laboratorios. Quisiera en verdad nombrar a cada una de las personas con un detalle especial, pero me acabaría la hoja. Moy y Ben sin ustedes el inicio de esta tesis no hubiera sido tan fácil, gracias por brindarme su tiempo, consejos y apoyo, y por hacerme parte de su equipo de investigación, me voy con un gran logro. Gracias a todos por su enseñanza y tiempo. Gracias por escucharme, brindar me un consejo, apoyarme pero principalmente por su amistad y cariño, los llevaré siempre en mi mente y corazón.

A mis compañeras de residencia, a mi María e Ilse, gracias por su amistad estos tres años no hubieran sido igual sin ustedes. Todas esas risas compartidas, consejos, noches de estudio y desvelo hicieron inolvidable estos años de residencia. ¡Disfruté cada uno de ellos! A MMR, mi cómplice, cada día fue mas fácil gracias a ti, te echaré mucho de menos, encontrarte en este camino y compartirlo fue una de las cosas que más agradezco y atesoraré. Mariana, Renée y Gilda, primero maestras y luego amigas, me encanta tenerlas en mi vida. A mis Rs XY, Miguel, Sinuhé y Gerardo, espero sepan lo mucho que los aprecio, los días siempre fueron lejos de aburridos con ustedes presente. A todos mis Rs chiquitos, gracias por hacer mis días más felices. A TNK, por escucharme, por tus consejos, por seguirme en mis locuras y compartirlas y por esas mañanas tan completas en camino al hospital. A TAR, mi confidente, gracias por seguir estando conmigo de esa manera tan incondicional y por acompañarme desde el inicio en esta aventura llamada, medicina.

Agradezco a mis papás, quienes me brindan su apoyo incondicional y no dejan de apoyarme para cumplir cada uno de mis sueños. A mis hermanos Luisa, Luis y Emi, gracias por siempre estar disponibles para mi; y a Manuel por incondicional, por empujarme a cumplir mis sueños y a pesar de la distancia por siempre estar a mi lado escuchándome, aconsejándome y haciéndome reír.

Por último, agradezco el apoyo que me dio el Instituto, a la Dra. Cravioto, al Fis. Mat. Galván, al departamento de enseñanza, las enfermeras de la consulta, especialmente Mine, mis compañeros residentes del INP y ExtraINP pero más que nada a todos los pacientes del INP y a sus familias, sin ustedes esto no sería posible.

ÍNDICE GENERAL		
Sección	Contenido	Página
1.	Resumen	4
2.	Marco teórico <ol style="list-style-type: none"> 1. Generalidades 2. Sistema hematopoyético 3. Anemia aplásica 4. Síndromes hereditarios de falla medular <ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia de Fanconi 2. Disqueratosis congénita 3. Síndrome Shwachman-Diamond 4. Anemia de Diamond Blackfan 5. Trombocitopenia con ausencia de radio 	5 - 23
3.	Planteamiento del problema	24
4.	Pregunta de investigación	24
5.	Justificación	25
6.	Objetivos <ol style="list-style-type: none"> 1. Objetivo General 2. Objetivos Específicos 	25-26
7.	Hipótesis	26
8.	Diseño de estudio	26
9.	Material y Métodos <ol style="list-style-type: none"> 1. Universo de Estudio 2. Población de Estudio 3. Criterios de Inclusión 4. Criterios de Exclusión 5. Captura de Datos 6. Tamaño de la Muestra 7. Análisis Estadístico 8. Variables 	26-37
10.	Resultados <ol style="list-style-type: none"> 1. Población de estudio y clasificación de los SHFM 2. Antecedentes Heredo Familiares y características demográficas de la cohorte 3. Antecedentes Perinatales 4. Descripción de las manifestaciones clínicas <ol style="list-style-type: none"> a. Somatometria b. Manifestaciones Hematológicas c. Manifestaciones Extra-Hematológicas 5. Fenotipo de acuerdo a triadas y cuadros clínicos sospechosos de un SHFM 	38-65
11.	Discusión	66-71
12.	Conclusión	71-72
13.	Referencias bibliográficas	73-76

1. RESUMEN

Titulo de tesis	Descripción clínica de pacientes afiliados al Instituto nacional de pediatría, con diagnóstico de síndrome hereditario de falla medular.
Autor, tutor y cotutor	Dra. Maria Paula Sofía Leal Anaya Valenzuela, Dr. Alfredo de Jesús Rodríguez Gómez y Dra. Victoria del Castillo Ruiz
Introducción	Los síndromes hereditarios de falla medular (SHFM) son enfermedades genéticas, consideradas enfermedades raras por su baja prevalencia y que se caracterizan por desarrollar falla medular durante su historia natural. Se han descrito más de 30 síndromes de este tipo, siendo uno de los más prevalentes, la anemia de Fanconi (1). Cada uno de estos síndromes tiene características propias que los definen, sin embargo, el diagnóstico diferencial basado en criterios clínicos es difícil debido a que forman un espectro variable que incluye la falla medular y ciertas manifestaciones clínicas.
Justificación	Actualmente no existen registros en México que detallen la presentación de los síndromes hereditarios de falla medular (SHFM) en la población mexicana. Uno de los objetivos de este trabajo es estudiar la heterogeneidad fenotípica de los SHFM más comunes ya que por su predisposición elevada a desarrollar falla medular y neoplasias hematológicas, probablemente compartan algunas características clínicas, que nos podrían orientar en su diagnóstico oportuno, vigilancia y manejo eficiente.
Planteamiento del problema	En México no se han realizado suficientes estudios sobre los SHFM, por lo que surge la imperiosa necesidad de construir una cohorte lo suficientemente robusta de pacientes que permita evidenciar la causalidad de estos síndromes. Esto nos permitirá aportar herramientas para un adecuado diagnóstico, asesoramiento genético, manejo y vigilancia de las complicaciones asociadas a estas enfermedades en el largo plazo, generando un impacto en la morbi-mortalidad de estos pacientes.
Objetivo general y específicos	General: Describir las características clínicas de los distintos SHFM en pacientes afiliados al Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 2 años. Objetivos específicos: 1. Describir las características clínico-demográficas de la población de estudio. 2. Reportar el número de sujetos de estudio dentro de la muestra que cumplan con criterios clínicos para el SSD, ADB, DC y TAR. 3. Reportar el número de sujetos de estudio dentro de la muestra que no presenten un fenotipo sindrómico prototípico. 4. Determinar la incidencia y prevalencia de sujetos de estudio dentro de la muestra con diagnóstico de falla medular.
Tipo de estudio	Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.
Criterios de selección	Criterios de inclusión. 1. Pacientes afiliados al Instituto Nacional de Pediatría. 2. Pacientes con al menos 1 citopenia, documentada por estudios de laboratorio del Instituto Nacional de Pediatría. 3. Pacientes con al menos 1 malformación congénita. 4. Pacientes con diagnóstico de falla medular. 5. Pacientes con antecedentes familiares sugestivos de una enfermedad hereditaria (desorden hematológico, consanguinidad o endogamia). 6. Pacientes de ambos sexos, en un rango de edad de 0-17 años. 7. Pacientes con datos clínicos, laboratorios en sangre periférica y médula ósea registrados en el expediente electrónico del INP. Criterios de exclusión: 1. Pacientes con diagnóstico de falla medular adquirida. 2. Pacientes con datos clínicos, laboratorios en sangre periférica y médula ósea incompletos en el expediente electrónico del INP.
Análisis estadístico	El análisis se realizará usando el paquete estadístico SPSS versión 25.0, en este programa se construirá una base de datos donde se capturaron los datos obtenidos. Las variables serán analizadas mediante estadística descriptiva.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Generalidades

Los síndromes hereditarios de falla medular (SHFM), son un grupo de enfermedades de etiología genética, caracterizados por desarrollar falla medular durante su historia natural en la edad pediátrica, manifestándose con una o más citopenias, presentan además anomalías extramedulares y alto riesgo a desarrollar cáncer (1,2). Por su baja frecuencia a nivel mundial, se consideran parte del grupo de las enfermedades raras y ultra-raras. Se han descrito más de 30 síndromes asociados a este grupo siendo uno de los más prevalentes la anemia de Fanconi (AF), con una incidencia de 1 en 300,000 nacimientos, seguido por la disqueratosis Congénita (DC), anemia de Diamond-Blackfan (ADB), el síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) y la trombocitopenia con ausencia de radio (TAR) (3,4). Cada uno de estos síndromes presenta características propias, sin embargo, existe un solapamiento de ciertas manifestaciones, como lo es la alteración hematológica, por lo que el diagnóstico diferencial puede llegar a ser difícil (1).

2.2. Sistema hematopoyético y la falla medular

Es fundamental entender la hematopoyesis al hablar de los síndromes hereditarios de falla medular, ya que el entendimiento de las bases y su funcionamiento fisiológico ayuda a comprender el desarrollo y los desenlaces de las patologías en estudio.

En comparación con otros tejidos, el sistema hematopoyético está constantemente en proceso de replicación activa. Este proceso se conoce como hematopoyesis, se lleva a cabo primordialmente en la médula ósea (5). La médula ósea, es el espacio perivascular

en los huesos, sitio anatómico donde por medio de señales extra e intracelulares existe una regulación de las células troncales hematopoyéticas para que se lleve a cabo la proliferación y se genere progenies diferenciadas (6). Este sistema da lugar a las células circulantes en los vasos sanguíneos conocidas como eritrocitos, plaquetas y leucocitos. Las células troncales hematopoyéticas tienen la capacidad de autorenovación y diferenciación. Su potencial de diferenciación permite la producción de 2 grandes linajes dentro del sistema hematopoyético: el linaje linfo-mieloide y el linaje megacariocítico-eritroide. La diferenciación concluye en 13 grandes grupos, derivados de los dos grandes grupos originales. Los grupos celulares derivados del linaje megacariocítico-eritroide incluyen al progenitor megacariocítico-eritroide (EMP), progenitores de megacariocitos (MK), grupo común de megacariocitos / eritroides (MK/E), progenitor eritroide y progenitor de basófilos, eosinófilos y de mastocitos (BEM). Los grupos celulares derivados del linaje linfo-mieloide son el progenitor linfoides multipotente (LMPP), el progenitor de células B (B-prog), progenitor de neutrófilos (N), progenitor de células dendríticas (DC) y progenitor de monocitos (M) (7) .

La diferenciación de las células troncales hematopoyéticas hacia células diferenciadas es un proceso gradual de cambios en la expresión génica y que es controlado por factores de transcripción y mecanismos epigenéticos. Alteraciones en la regulación de la hematopoyesis pueden conducir a una hematopoyesis anómala (8). Las enfermedades asociadas a una hematopoyesis anómala son múltiples, forman parte de un gran espectro fenotípico y algunas conducen a falla medular. La falla medular se manifiesta como una alteración en 1 o más de las líneas hematopoyéticas celulares, identificando una única citopenia o hasta una pancitopenia en sangre periférica. Puede presentarse con una médula ósea hipoplásica o aplásica o ser el resultado de una invasión por células neoplásicas o no neoplásicas (9). La falla medular se subclasifica en dos grandes grupos, falla medular

adquirida y falla medular hereditaria (5,9). Es de suma importancia establecer dentro de los diagnósticos diferenciales si el paciente en abordaje pertenece al grupo adquirido o hereditario ya que esto repercute en el tratamiento y seguimiento de los pacientes y además para poder brindar un asesoramiento genético adecuado y ampliar las probabilidades de identificar a algún otro familiar afectado. Los SHFM representan el 10-20% del total de las fallas medulares (2,5).

Dentro de las citopenias, **la anemia**, condición causada por bajo número de eritrocitos y concentración de hemoglobina, cuando es secundaria a una falla medular se presenta de manera insidiosa, clínicamente los pacientes manifiestan síndrome anémico asociado a palidez, fatiga, debilidad y anorexia. El conteo de reticulocitos bajo debe orientar a una eritropoyesis insuficiente. **La trombocitopenia**, definida como disminución en el número de plaquetas, se caracteriza por presentar signos específicos en piel y mucosas, llevando a la generación de petequias, equimosis, hemorragias nasales, gastrointestinales y hematuria. Dentro de la disminución de los granulocitos, **la neutropenia** definida como disminución de neutrófilos, conduce a un aumento en la susceptibilidad a infecciones bacterianas, presentan una pobre respuesta ante el manejo con antibióticos (9). **La pancitopenia**, disminución en la función y número de las 3 líneas celulares hematopoyéticas se asocia a una médula ósea (MO) hipocelular, donde los diagnósticos diferenciales a estudiar son anemia aplásica, síndrome mielodisplásico y síndromes hereditarios de falla medular (8).

2.3. Anemia Aplásica (AA) y Síndrome mielodisplásico (SMD)

La AA se caracteriza por una pancitopenia progresiva, puede ser de etiología adquirida o hereditaria, asociada a una MO hipocelular. La AA adquirida, se define severa

cuando la MO se reporta con una celularidad de menos del 25% y al menos presenta 2 de las siguientes citopenias (9,10).

- Neutrófilos $<1.5 \times 10^9/l$
- Plaquetas $<50,000 \times 10^9/l$
- Hemoglobina (Hb) $<100 \text{ g/l}$

Anemia Aplásica Severa: mínimo 2 de los siguientes criterios

- Neutrófilos $<0.5 \times 10^9/l$ (muy severa $<0.2 \times 10^9/l$)
- Plaquetas $<20 \times 10^9/l$
- Hemoglobina (Hb) $<100 \text{ g/l}$
- Reticulocitos $<20 \times 10^9/l$

La incidencia anual estimada es de alrededor de 1 a 2 casos por 1 millón en Europa y Estados Unidos, con un incremento de 2 a 3 veces más en el este de Asia (11), con una frecuencia mayor entre 10-25 años (12). En México la AA es más frecuente que en poblaciones caucásicas (13).

Es de suma importancia discernir si la AA en cuestión es adquirida o hereditaria. En las AA adquiridas, y secundarias a un proceso autoinmune mediado por células T, los pacientes con AA autoinmunes pueden responder al manejo con inmunosupresores y no tienen riesgo mayor a desarrollar neoplasias.

El diagnóstico de un SHFM debe considerarse siempre durante el abordaje de un paciente con AA, a pesar de que dicho paciente no cumpla con las características fenotípicas clásicas asociadas a estas enfermedades, ya que el fenotipo de los SHFM es heterogéneo y con un espectro de presentación amplio. Si no se da el seguimiento estrecho necesario, y se trata de un SHFM, existe el riesgo de que el paciente desarrolle síndrome mielodisplásico (SMD) y/o leucemia mieloide aguda (LMA), así como otros tumores sólidos (14).

Los SMD forman un grupo heterogéneo de malignidades mieloides, caracterizadas por proliferación de células troncales hematopoyéticas, acompañadas de aberraciones genéticas en la mayoría de los casos. Se deben de sospechar en casos de pancitopenia acompañada de una MO normocelular o hipercelular con cambios displásicos, (15,16). Los SMD hipocelulares suelen traslaparse con la AA, presentándose con una frecuencia mayor los SMD (10,15,16). Los SMD presentan un alto riesgo de evolucionar a LMA. Los criterios diagnósticos de SMD incluyen citopenia persistente en una o más líneas celulares en sangre periférica (SP) con alteración en su morfología, en 1 o más líneas celulares observado en MO. La clasificación de la OMS en su última revisión en el 2016, define una clasificación clínica, útil para la toma de decisiones, diagnosticando los subtipos en base al número de líneas celulares displásicas o alteradas, presencia de sideroblastos en anillo, porcentaje de blastos en SP y MO, y el hallazgo de alteraciones citogenéticas (17).

2.4. Síndromes hereditarios de falla medular (SHFM)

Los SHFM son parte de las enfermedades genéticas, se consideran un grupo de enfermedades genéticas asociadas a variantes patogénicas germinales en genes asociados a la hematopoyesis y mantenimiento celular, por lo que comparten una alteración en los mecanismos normales de la hematopoyesis, manifestándose con alteración en la producción de 1 o más linajes celulares en la médula ósea (14,18) Como grupo tienen una frecuencia de 65 casos por cada 1,000,000 recién nacidos vivos. Algunos de los síndromes específicos, son más heterogéneos que otros, pero además de compartir la falla medular, llegan a presentar malformaciones congénitas y se asocia a un riesgo mayor de desarrollar cáncer. Se pueden subdividir en enfermedades que afectan 1 sola línea hematopoyética (eritroide, mieloide o plaquetaria) o enfermedades que afectan las 3 líneas celulares (19). Dentro del grupo de los SHFM más común está la anemia de Fanconi (AF), seguida por la

anemia de Diamond-Blackfan (DBA), el síndrome de Shwachman-Diamond (SSD), la disqueratosis congénita (DC) y la trombocitopenia con ausencia de radio (TAR) (20).

2.4.1. Anemia de Fanconi (AF)

La AF es uno de los SHFM más frecuentes (21) el cual se asocia a falla medular, defectos congénitos, y a un alto riesgo a desarrollar cáncer (22,23). La AF se presenta con una frecuencia de 1 en 300,000 recién nacidos vivos (21). Se caracteriza por presentar heterogeneidad de locus, con 22 genes *FANC* descritos hasta la fecha. Los productos proteicos codificados por alguno de los 22 genes, colaboran en la vía FA/BRCA, la cual se encarga de reparar enlaces covalentes intracatenarios en la molécula de DNA. El gen *FANCB* presenta herencia ligada al X, el gen *FANCR/RAD51* presenta herencia autosómica dominante; y el resto de los genes presentan una herencia autosómica recesiva, detallado en la **Tabla 1** (21,22) Las variantes bialélicas en *FANCA*, representan el 65% de los casos de AF, seguido por *FANCC* en un 14% y *FANG* en un 9%(23).

Tabla 1. Genes con variantes patogénicas asociadas a AF

LOCUS	GEN	OMIM*	HERENCIA	FRECUENCIA (24)
1p36.22	<i>MAD2L2/REV7/FANCV</i>	617243	AR	<1%
1q32.1	<i>UBE2T/FANCT</i>	616435	AR	<1%
2p16.1	<i>PHF9/FANCL</i>	614083	AR	<1%
3p25.3	<i>FANCD2</i>	227646	AR	3%
6p21.31	<i>FANCE</i>	600901	AR	3%
7q36.1	<i>XRCC2/FANCU</i>	617247	AR	<1%
9p13.3	<i>XRCC9/FANCG</i>	614082	AR	14%

9q22.32	<i>FANCC</i>	227645	AR	13%
11p14.3	<i>FANCF</i>	603467	AR	2%
13q13.1	<i>BRCA2/FANCD1</i>	605724	AR	2%
15q15.1	<i>RAD51/FANCR</i>	617244	AD	<1%
15q26.1	<i>FANCI</i>	609053	AR	1%
16p13.3	<i>SLX4/FANCP</i>	613951	AR	<1%
16p13.12	<i>ERCC4/FANCQ</i>	615272	AR	<1%
16p12.2	<i>PALB2/FANCN</i>	610832	AR	<1%
16q23.1	<i>RFWD3/FANCW</i>	617784	AR	<1%
16q24.3	<i>FANCA</i>	227650	AR	67%
17q21.31	<i>BRCA1/FANCS</i>	617883	AR	2%
17q22	<i>RAD51C/FANCO</i>	613390	AR	<1%
17q23.2	<i>BRIP1/FANCJ</i>	609054	AR	3%
Xp22.2	<i>FANCB</i>	300514	XLR	2%

*OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man

El fenotipo en los pacientes con FA es variable y heterogéneo afectando múltiples órganos y sistemas. Las anomalías clásicas se describen en la asociación VACTERL-H *por las siglas en inglés de las alteraciones: Vertebrales, Ano – rectales, Cardiacas, Tráqueo – Esofágicas, Renales, eje radial (Limbs) e Hidrocefalia* (22). Reportándose que el 5-30% de los pacientes con FA presentan diagnóstico de VACTERL-H, la cual se cumple al presentar ≥ 3 de las anomalías (22,25). Otras características fenotípicas comunes se agrupan en el acrónimo PHENOS, (*P: alteraciones en la Pigmentación, H: microcefalia, E: ojos pequeños, N: sistema nervioso central, O: otología, S: talla baja*) por sus siglas en inglés, que sirve como apoyo al diagnóstico, ya que representa características más específicas de AF (22). Hasta una tercera parte de los pacientes AF no tienen malformaciones congénitas. La edad media de

diagnóstico de la AF suele ser los 7 años y generalmente se sospecha cuando el paciente ya presenta manifestaciones hematológicas o neoplasia (22,26).

El diagnóstico se confirma primero con un estudio de fragilidad cromosómica, exponiendo a los linfocitos a diepoxibutano o mitomicina C, los cuales son agentes clastógenos. Con un resultado positivo siendo la visualización de múltiples y excesivas rupturas cromosómicas además de figuras tri o cuadri-radiales (23). Seguido por genotipificación utilizando secuenciación de nueva generación. La sospecha clínica y el diagnóstico oportuno son de suma importancia para dar un asesoramiento genético apropiado a la familia y para mantener al paciente bajo estrecha vigilancia hematológica/oncológica.

Hasta el momento, la mejor opción terapéutica para los pacientes AF es el trasplante de médula ósea (TMO), pero con adyuvantes a menores dosis, con la finalidad de reducir la toxicidad asociada al régimen preparatorio tradicional (27) El desenlace de los pacientes post TMO, es variable.

2.4.2. Desórdenes de la biología telomérica (DBT/TBD)/Disqueratosis Congénita (DC)

Los desórdenes de la biología telomérica incluyen a diferentes subtipos de telomeropatías que comparten la característica de presentar telómeros cortos (3,5). La DC, es el subtipo clásico de los DBT, primero descrito en 1906 como el síndrome Zinsser-Cole-Engman (28) abarca alrededor del 5% de los DBT(29). Es una genodermatosis hereditaria con afectación multisistémica y progresiva, asociada a heterogeneidad de locus y genética, englobada en el grupo de las enfermedades raras por su baja prevalencia (26,28,30). La DC se presenta con una frecuencia de 1 en 1,000,000 de recién nacidos vivos. Predomina en los pacientes masculinos 13:1, por la frecuencia de variantes patogénicas observadas en el gen *DKC1*, el cual tiene una herencia ligada al X (28) Los demás tipos de DBT por su

alta expresividad y espectro clínico variable son diagnósticos difíciles de realizar e infra diagnosticados, se estima que 3% de las alteraciones hematológicas familiares son secundarias a un DBT(29,31).

Tabla 2. Genes con variantes patogénicas asociadas a DBT/DC

LOCUS	GEN	OMIM*	HERENCIA	FRECUENCIA
3q26.2	<i>TERC</i>	127550	AD	5-19%
4q32.2	<i>NAF1</i>	617868	AD	<1%
5p15.33	<i>TERT</i>	613989	AD, AR	1-7%
5q35.3	<i>NHP2</i>	613987	AR	<1%
7q31.3	<i>POT1</i>	615848	AR	<1%
10q24.33	<i>STN1</i>	617341	AR	<1%
12q24.31	<i>ZCCHC8</i>	618674	AD	<1%
14q12	<i>TINF2</i>	613990	AD	12-20%
15q14	<i>NOP10</i>	224230	AR	<1%
16p13.12	<i>PARN</i>	616353	AR	<1%
16q22.1	<i>ACD</i>	616553	AD, AR	<1%
17p13.1	<i>WRAP53</i>	613988	AR	<1%
17p13.1	<i>CTC1</i>	612199	AR	1-3%
17p13.3	<i>RPA1</i>	619767	AD	<1%
20q13.33	<i>RTEL1</i>	615190	AD, AR	<1%
20q13.33	<i>RTEL1</i>	615190	AD, AR	2-8%
Xq28	<i>DKC1</i>	305000	XLR	20-25%

*OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man

La DC se debe a variantes patogénicas en genes asociados en el mantenimiento y homeostasis telomérica, lo cual genera consecuencias negativas tanto en la función como el mantenimiento telomérico en caso de presentar variantes patogénicas.(23,27). En la tabla 2 se detallan los genes asociados a los TBD.

Los telómeros son estructuras complejas ubicadas en los extremos de los cromosomas lineales de las células eucariotas, son esenciales para mantener la integridad cromosómica y la estabilidad genómica, siendo una de sus funciones principales proteger de la degradación a los extremos o regiones terminales de los cromosomas. Los telómeros están compuestos de secuencias repetitivas de DNA (TTAGGG)_n, asociadas a proteínas, complejos ribonucleoproteicos y RNA largo no codificante (26). Dicha secuencia repetitiva puede extenderse hasta 5 kilobases (Kb). El mantenimiento telomérico involucra múltiples componentes y cualquier alteración en alguno de estos componentes, desestabiliza el complejo telómero/telomerasa (27). Los 3 componentes o complejos proteicos, principales asociados a los telómeros son el complejo shelterina, que es un complejo de 6 subunidades proteicas, que tiene la función de unirse a la secuencia de repetidos y proteger los extremos al inhibir la activación de respuesta al daño de DNA, ante la presencia de telómeros cortos pero aún funcionales. El segundo componente es el complejo ribonucleoproteico, con función telomerasa que sintetiza, nuevas secuencias teloméricas a los cromosomas. Este contiene 2 componentes esenciales TERT y TERC. TERT es esencial por su función de transcriptasa inversa y TERC es el componente de RNA que sirve como el templado para la síntesis de la secuencia repetitiva. El complejo CST, es el tercer componente, y está compuesto por 3 proteínas (CTC1, STN1 y TEN1), necesario durante la última fase del mantenimiento telomérico (29).

Una alteración en la homeostasis telomérica resulta en un DBT, el cual se asocia a un envejecimiento prematuro, encanecimiento prematuro, falla medular, manifestaciones multisistémicas como fibrosis pulmonar, alteraciones hepáticas y alto riesgo a desarrollar cáncer(29,32).

La DC tiene una presentación variable, con una tríada mucocutánea clásica caracterizada por: 1) pigmentación reticular en piel, 2) displasia ungueal y 3) leucoplaquia oral, con alta variabilidad de acuerdo a la edad. La tríada clásica se presenta en el 80% de los pacientes

(23,26). Existen 2 variantes severas, distinguibles por sus manifestaciones clínicas y presentación de falla medular temprana, los cuales son el síndrome Hoyerall-Hreidarson (SHH) y síndrome de Revesz (SR). Los pacientes con SHH, presentan hipoplasia cerebelar, microcefalia, retraso en el neurodesarrollo, restricción del crecimiento intrauterino además de inmunodeficiencia. Lo característico de los pacientes con SR, es la retinopatía exudativa bilateral, calcificaciones intracraneales y retraso global en el neurodesarrollo (28,33).

Otras manifestaciones clínicas que pueden presentarse son, fibrosis pulmonar, algún desorden hepático desde fibrosis, cirrosis o síndrome hepato-pulmonar y estenosis secundaria a fibrosis en esófago, uretra o ductos lacrimales(26,29). Las complicaciones hepáticas se han reportado en el 40% de los pacientes con DC, manifestándose desde hepatomegalia, datos leves de inflamación con alteración de las enzimas hepáticas, hemosiderosis y fibrosis a manifestaciones severas como cirrosis e hipertensión portal (34). Las manifestaciones severas se presentan en alrededor del 16% de los pacientes con DC y puede ser una manifestación inicial, lo cual debe de hacernos sospechar en un DBT, principalmente si la presentación es en la edad pediátrica (35).

La edad promedio de diagnóstico de pacientes con DC, suele ser alrededor de los 15 años, más del 50% diagnosticándose en mayores de 15 años, por lo tanto es el SHFM que se observa a mayor edad(36).

La causa más frecuente de mortalidad en pacientes con DC, es la falla medular, seguida por el desarrollo de tumores o complicaciones pulmonares como fibrosis, el cual está presente en el 20% de los pacientes con DC (27,37). El diagnóstico de fibrosis pulmonar a edades tempranas se ha asociado a un cuadro hematológico más severo (13). Las manifestaciones clínicas en los pacientes con DC suelen desarrollarse con el tiempo y se asocian principalmente a un fenotipo fibrótico en órganos con tasa de replicación alta, por lo que su fenotipo es variable. La mayoría de los pacientes con DC, tiene una

expectativa de vida entre la tercera y quinta década de la vida pero en caso de una presentación severa la esperanza de vida puede no superar los veinte años (30).

El desarrollo de cáncer se ha observado en un 9- 10% de los pacientes, siendo los carcinomas de cabeza y cuello los más frecuentes, seguidos por tumores en el sistema gastrointestinal(36). Ante la sospecha de DC, se debe de proceder a la medición de los telómeros los cuales en su mayoría se encuentran en la $p < 1$ para la edad, acompañado por un estudio genético molecular, en este caso secuenciación, para confirmar el diagnóstico(30).

2.4.3. Síndrome Shwachman-Diamond (SSD)

El SSD, es catalogado como una ribosomopatía, se presenta con una frecuencia de 1 en 76,000 recién nacidos vivos y tiene una herencia autosómica recesiva en el 95% de los casos (38). El SSD es causado en el 90%- 95% de los casos por mutaciones bialélicas, en el gen Shwachman-Bodian-Diamond Syndrome (*SBDS*)(23,39,40), el cual es un factor crítico en la biogénesis de los ribosomas, el resto de los genes (*DNAJC21*, *EFL1* y *SRP54*) representan una frecuencia de alrededor del 5% en conjunto y al igual se asocian a la biogénesis ribosomal, **Tabla 3** (38,39).

Tabla 3. Genes con variantes patogénicas asociadas a SSD

LOCUS	GEN	OMIM	HERENCIA	FRECUENCIA
7q11.21	<i>SBDS</i>	260400	AR	90-95%
15q25.2	<i>EFL1</i>	617941	AR	<1%
5p13.2	<i>DNAJC21</i>	617052	AR	<1%
14q13.2	<i>SRP54</i>	618752	AD	<1%

*OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man

Los ribosomas son complejos ribonucleoproteicos en los cuales se lleva a cabo la traducción de RNA mensajeros y la síntesis de proteínas. Los ribosomas están conformados por RNA ribosomal (rRNA) y 2 subunidades proteicas. En los humanos la subunidad pequeña 40S incluye al rRNA 18s y 33 proteínas ribosomales, mientras que la subunidad grande incluye a los rRNA 5S, 28s y 5.8, y 46 proteínas ribosomales. Alrededor de 80 proteínas ribosomales y 200 factores accesorios contribuyen a la biogénesis ribosomal(26). El gen *SBDS* codifica para la proteína homónima SBDS, en el locus 7q11(38), y su principal función conocida es como andamiaje que permite la unión de las subunidad 60s y 40s para posteriormente permitir y continuar la síntesis de proteínas (23). En el SSD se han observado un amplio espectro de manifestaciones clínicas, siendo lo más común neutropenia como signo inicial, que puede ir acompañada por otras citopenias, disfunción pancreática exócrina y malformación ósea, caracterizada por una condrodisplasia metafisaria (38,40). Además puede presentar manifestaciones hepáticas, cardiovasculares, inmunológicas y del SNC. En un registro de EEUU, de 37 pacientes con SSD se reportó que el 51% de pacientes se presentan con los signos clásicos caracterizados por neutropenia y esteatorrea, la cual se define como elevación de grasa en heces y se manifiesta con cuadros diarreicos frecuentes (41). La neutropenia se define como un conteo de neutrófilos absolutos menor a 1500/uL, y en pacientes con SSD suele presentarse en el primer año de vida, sin embargo se ha reportado que el 14% de los pacientes con SSD no tienen antecedentes de citopenias en la edad pediátrica(38). La neutropenia, genera un alto riesgo y susceptibilidad de presentar infecciones recurrentes desde temprana edad (39).

La falla medular se presenta en alrededor de un 1/5 de los pacientes con SSD. Como en los demás SHFM, los pacientes con SSD tienen el riesgo de desarrollar SMD o LMA de 19% y 36% a los 20 y 30 años, respectivamente; y un riesgo de desarrollar tumores sólidos de 6% (23,40,41).

La falla de medro se presenta más frecuentemente entre los primeros 6 a 12 meses, y puede ser el primer dato pivote y de sospecha de la enfermedad (23) Secundario a la insuficiencia pancreática exocrina, los pacientes con SSD presentan síndrome de malabsorción, lo cual requiere de terapia de reemplazo enzimático y suplementos multivitamínicos (Vitamina A,D,E, y K), en alrededor del 50% de los pacientes la insuficiencia pancreática mejora con la edad (38). Para poder establecer el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina secundario a SSD, se estudian los niveles de tripsinógeno en menores de 3 años y niveles de isoamilasa en mayores de 3 años, observando unos niveles bajos con elevación de la excreción de grasa en heces durante 72 horas(23). La depleción de células pancreáticas principalmente las acinares es el sello distintivo de la disfunción pancreática exocrina(38).

Las principales manifestaciones esqueléticas clásicas en SSD incluyen talla baja, displasia metafisaria progresiva, engrosamiento de los huesos largos, alteraciones en la caja torácica como pectus excavatum, ensanchamiento de costillas, con presencia de wormianos en los huesos craneales, generado secundario a la anormalidad de múltiples centros de osificación craneal. Se han observado malformaciones congénitas cardíacas en el 11% de los pacientes con SSD(38).

La insuficiencia pancreática exocrina agregada a la neutropenia son datos pivote asociados al SSD. Además si se presentan alteraciones esqueléticas, se debe de considerar candidato a un estudio genético molecular de secuenciación, para descartar o confirmar el diagnóstico de SSD. En caso de no presentar una variante patogénica en *SBDS*, el estudio recomendado de seguimiento es un estudio de secuenciación de exoma completo por medio de secuenciación masiva (26).

El manejo de la SSD incluye terapia enzimática para el manejo de la insuficiencia pancreática exocrina, multivitamínicos para aumentar los recuentos de neutrófilos y antibióticos debido al alto riesgo de infecciones (23). A pesar de que la principal causa de

mortalidad está relacionado al síndrome malabsortivo, la causa de muerte en pacientes en la edad adulta son infecciones o complicaciones pulmonares asociados a distrofia torácica en la edad pediátrica, la falla medular o alteraciones hematológicas. El manejo con transfusiones sanguíneas debe de considerarse durante las revisiones periódicas de BH. El trasplante de médula ósea permanece como el único tratamiento viable para tratar la falla medular, pero solo se ha realizado en un número limitado de pacientes con SSD, reservándose para pacientes con citopenias severas, SMD o leucemia (23,39).

2.4.4. Anemia de Diamond-Blackfan (ADB)

La ADB, antes conocida como anemia hipoplásica congénita, es una ribosomopatía, reportada con una frecuencia de 1 en 100,000 a 200,000 recién nacidos vivos, o 5-10 casos por 1,000,000 recién nacidos vivos en registros europeos (42,43). Está asociada a una alteración genética que afecta la función ribosomal con herencia autosómica dominante (23). La etiología se ha identificado solamente en el 55-60% de los pacientes con características clínicas de ADB (42). Se han detectado variantes patogénicas en 19 de los 79 genes asociados a la codificación de proteínas ribosomales (PR), los cuales resultan en una hipo insuficiencia de las PR (43). El primer gen descrito fue *RPS19*, el cual sintetiza un componente ribosomal de la subunidad pequeña, y representa el 25% de las variantes patogénicas asociadas a ADB (23). Alrededor del 60% de los pacientes con ADB, no presentan antecedentes heredofamiliares positivos, siendo estas variantes *genéticas de novo*. El 40-45% se da por una variante heterocigota en los genes PR, con herencia autosómica dominante, y el 10% se asocian a variantes bialélicas en genes PR con herencia recesiva detallado en la **Tabla 4** (42).

Tabla 4. Genes asociados a ADB

LOCUS	GEN	OMIM	HERENCIA	FRECUENCIA
1p36.11	<i>RPL11</i>	612562	AD	5-7%
1p22.1	<i>RPL5</i>	612561	AD	7-12%
1q21.3	<i>RPS27</i>	617409	AD	<1%
2p25.3	<i>RPS7</i>	612563	AD	1%
3p24.2	<i>RPL15</i>	615550	AD	1%
3q29	<i>RPL35A</i>	612528	AD	2-3%
6p21.31	<i>RPS10</i>	613308	AD	1-3%
8p23.3-p22	<i>DBA2</i>	606129	NA	<1%
9q33.3	<i>RPL35</i>	618312	AD	<1%
10q22.3	<i>RPS24</i>	610629	AD	2-3%
12q13.2	<i>RPS26</i>	613309	AD	6.6-9%
14q21.3	<i>RPS29</i>	615909	AD	1%
15q25.2	<i>RPS17</i>	612527	AD	1-3%
16p12.3	<i>RPS15A</i>	618313	AD	<1%
17p13.1	<i>RPL26</i>	614900	AD	<1%
17q21.31	<i>RPL27</i>	617408	AD	<1%
19p13.2	<i>RPS28</i>	606164	AD	<1%
19q13.2	<i>RPS19</i>	105650	AD	25-30%
19q13.33	<i>RPL18</i>	618310	AD	<1%
Xp11.22	<i>TSR2</i>	300946	XLR	<1%

‡OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man

Esta enfermedad suele sospecharse en la infancia, principalmente en menores de 1 año por la alteración hematológica, característica de anemia, incluso fue descrita o conocida

originalmente como una anemia hipoplásica (42). Se reporta que alrededor del 25% de los pacientes con DBA presentan anemia al nacimiento, con reticulocitopenia (42). Las dismorfias congénitas asociadas suelen ser sutiles y pasar desapercibidas. Algunas de las características reportadas son talla baja, presencia de un pulgar trifalángico, microtia o paladar hendido, malformaciones urogenitales, gonadales, cardíacas y neurológicas pero en conjunto se presentan con una frecuencia baja. Las alteraciones que orientan al diagnóstico son la alteración hematopoyética, principalmente la anemia macrocítica aislada, sin alteración en los niveles de plaquetas o leucocitos. Los niveles de adenosina deaminasa eritrocitaria (eADA) suelen estar elevados en el 85-90% de los casos, no es específico de ADB ya que se observa en errores innatos de la inmunidad y otras anemias adquiridas(20). La hemoglobina F, es otro parámetro que se encuentra elevado como eritropoyetina elevada en suero (42). La biopsias de médula ósea en pacientes con ADB, reportan hipoplasia eritroide severa de características diseritropoyéticas, con presencia o no de sideroblastos, pero con la hematopoyesis mieloide y megacariocítica preservada (14).

El tratamiento con corticoides aumenta los niveles de eritrocitos en un 80%, pero suelen desarrollar intolerancia a largo plazo dejándoles sólo la opción de transfusiones más quelantes de hierro como manejo terapéutico. El trasplante hematopoyético de células troncales es la única opción curativa en estos momentos, con la desventaja de los riesgos de morbilidad y dificultad en conseguir donadores(43).

Como los diferentes SHFM, los pacientes con ADB, tienen un riesgo o predisposición a desarrollar cáncer. El riesgo de tumores sólidos o hematológicos es 5.4 veces más alto en pacientes con ADB que en la población general. Dentro de los diferentes tipos de cáncer, la leucemia mieloide aguda, leucemia linfóide aguda, osteosarcoma y cáncer de colon, son algunos de los tumores más comúnmente reportados en pacientes con ADB (23). Se

requiere de una vigilancia y monitorización estrecha ya que los pacientes en remisión pueden recaer o debutar con LMA en la cuarta década de la vida (42). Se ha reportado una supervivencia en promedio de 40 años, con remisión espontánea del cuadro hematológico en el 25% de los pacientes. (42)

2.4.5. Trombocitopenia con ausencia de radio (TAR)

El síndrome de TAR, descrito en 1969 por Hall es un desorden genético que cursa con una disminución en el número de plaquetas y alteración esquelética, fundamentalmente por una alteración en el desarrollo del hueso radial bilateral con la presencia del pulgar (44). La frecuencia reportada es de 1 a 2 en 100,000 a 200,000 recién nacidos vivos (45). Es un desorden considerado dentro de las enfermedades raras con herencia autosómica recesiva pero compleja y particular. La principal alteración genética asociada es la presencia de una microdelección proximal en el cromosoma 1q21.1, región que incluye el gen *RBM8A*. Otra etiología asociada, con herencia autosómica recesiva, es en la forma de heterocigoto compuesto presentándose secundario a diferentes variantes patogénicas bialélicas o una variante nula en un alelo y el segundo alelo con la microdelección descrita o una variante polimórfica en la región reguladora del gen *RBM8A*. Las variantes en la región reguladora o en el primer intrón, conocidas como SNPs, son (LRG_574t1:c.-21G>A;rs139428292) y (LRG_574t1:67+32G>C; rs201779890), respectivamente (46). Se ha reportado que hasta el 75% heredan la delección de uno de los padres portadores y un 25-50% de los probandos presentan la delección *de novo* (47).

Dentro de otras alteraciones esqueléticas, pueden presentar hipoplasia o agenesia cubital, humeral, además de sindactilia en manos y clinodactilia del 5to dedo. De las manifestaciones en las extremidades inferiores estas se presentan en el 50% de los pacientes con TAR, con un amplio espectro fenotípico desde, displasia congénita de

cadencia, coxa valga, torsión femoral o tibial, genu varum o ausencia de patella por mencionar algunos. La manifestación más severa esquelética observada en pacientes con TAR es el defecto transversal de las 4 extremidades (45).

Los valores de plaquetas se observan en un valor de menos de 50,000 plaquetas con morfología normal, asociado a una disminución en el número de megacariocitos e hipocelularidad en la MO (47,48) (24,25) con niveles altos de trombopoyetina como consecuencia. La edad promedio de presentación son los primeros 2 años de vida sin embargo menos del 5% de los pacientes son diagnosticados en el 1er año de vida (36). La trombocitopenia puede ser congénita manifestándose en la etapa neonatal o desarrollarse en las primeras semanas de vida. Algo característico de etiología desconocida es la exacerbación de la trombocitopenia ante alergia a la proteína de leche de vaca y su consumo, lo que ha sido observado en el 50% de los pacientes con TAR (49). Se ha reportado que con el tiempo mejoran los niveles de plaquetas y se manifiesta de manera intermitente en la etapa adulta.

Otras anomalías asociadas a TAR, son alteraciones renales y/o cardíacas, encontradas en una cohorte de 34 pacientes en un 23% y 15% respectivamente(47). De las malignidades asociadas a esta enfermedad se han encontrado LMA (8). Alrededor del 16% de los pacientes alcanzan la adolescencia(36).

El manejo principal es sintomático, con transfusión de plaquetas si es necesario y rehabilitación y valoración por ortopedia por la alteración esquelética asociada.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Instituto Nacional de Pediatría, al ser un hospital de tercer nivel, cuenta con servicios y recursos para el manejo de enfermedades complejas, por lo que recibe un alto flujo de pacientes provenientes de toda la república con enfermedades de etiologías diversas, lo cual incluye a los SHFM.

Los SHFM son un grupo de enfermedades clínica y patológicamente heterogéneas, que comparten como desenlace el desarrollo de falla medular y cáncer. Al tratarse de enfermedades hereditarias, su adecuado diagnóstico y manejo tiene gran impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes, así como en sus familiares de primer grado.

En la población mexicana no se tienen documentada de manera adecuada las características clínicas ni la incidencia de cada SHFM, por lo que analizar las características clínicas de pacientes mexicanos con SHFM afiliados al Instituto Nacional de Pediatría es de suma importancia. Este estudio, observacional y retrospectivo, proveerá de un panorama clínico y epidemiológico de los SHFM en México.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas en la población mexicana en pacientes con diagnóstico de SHFM en los últimos 2 años en el Instituto Nacional de Pediatría?

5. JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Pediatría por su infraestructura y alta concentración de pacientes de toda la república, es el lugar ideal para abordar padecimientos poco comunes y raros, como aquellos que padecen SHFM. Los SHFM más comunes son la disqueratosis congénita, la anemia de Fanconi, la anemia de Blackfan-Diamond, el síndrome Shwachman-Diamond y la trombocitopenia con ausencia de radio. Actualmente no existen registros publicados del Instituto que incluyan a pacientes con sospecha de SHFM. En México sí existen registros y estudios sobre SHFM de manera individual, sin embargo no en conjunto o con comparativas, entre los diferentes SHFM, donde se detalle la presentación clínica de los SHFM en la población mexicana. Aunque los SHFM son ampliamente heterogéneos, podrían compartir ciertas características clínicas, además de la falla medular, que nos permitan orientar a un diagnóstico oportuno, vigilancia y manejo eficiente.

Los estudios en pacientes mexicanos con AF, son múltiples y a partir del 2022 se inició y se continúa llevando a cabo un registro oficial nacional de pacientes con AF, por lo que los pacientes con dicho síndrome serán excluidos del proyecto.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo General

Describir las características clínicas de los distintos SHFM en pacientes afiliados al Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 2 años.

6.2. Objetivos Específicos

- Describir las características clínico-demográficas de la población con diagnóstico clínico de SHFM y que es atendida en el INP.

- Reportar el número de sujetos de estudio dentro de la muestra que cumplan con criterios clínicos para el SSD, ADB, DC y TAR.
- Reportar el número de sujetos de estudio dentro de la muestra que no presenten un fenotipo sindrómico prototípico.
- Determinar la incidencia y prevalencia de sujetos de estudio dentro de la muestra con diagnóstico de falla medular.

7. HIPÓTESIS

- Este es un estudio descriptivo por lo cual no amerita hipótesis.

8. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Observacional y descriptivo
- Según el inicio del estudio en relación cronológica (momento de obtención de

los datos): Retrospectivo

- Dirección temporal (con relación a identificar causa-efecto/efecto-causa):
Retrospectivo
- Relación que guardan entre sí los datos: Transversal

9. MATERIALES Y MÉTODO

Universo de estudio:

Pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con expediente clínico y electrónico disponible.

Población de estudio:

Pacientes con diagnóstico de SHFM, quienes fueron evaluados en la consulta externa del departamento de Genética Humana del Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 2 años.

Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio:

Secuencial

Características del grupo control y de (los) grupo(s) experimental(es):

No aplica para el este estudio

Criterios de selección:

Por medio del expediente clínico y electrónico del Instituto Nacional de Pediatría se obtuvieron las variables clínicas asociadas a los SHFM (Tabla No.1), incluyéndose en una base de datos para fines del trabajo en cuestión.

Pacientes con diagnóstico de SHFM, quienes fueron evaluados en la consulta externa del departamento de Genética Humana y Hematología del Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 2 años.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes afiliados al Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes con al menos 1 citopenia, documentada por estudios de laboratorio del Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes con al menos 1 malformación congénita.
- Pacientes con diagnóstico de falla medular.
- Pacientes con antecedentes familiares sugestivos de una enfermedad hereditaria (desorden hematológico, consanguinidad o endogamia).
- Pacientes de ambos sexos, en un rango de edad de 0-17 años.
- Pacientes con datos clínicos, laboratorios en sangre periférica y médula ósea registrados en el expediente electrónico del INP.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de falla medular adquirida.
- Pacientes con diagnóstico de anemia de Fanconi.
- Pacientes con datos clínicos, laboratorios en sangre periférica y médula ósea incompletos en el expediente electrónico del INP.

Captura de datos

Una vez leídos los expedientes y después de haber examinado a los pacientes, se realizará captura y digitalización de datos en formato de tabla utilizando el software Microsoft Excel versión 2020.

Método

El tipo de estudio realizado fue transversal, observacional y descriptivo. La población de estudio consistió en pacientes registrados en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de síndrome hereditario de falla medular, confirmado clínicamente o por técnicas moleculares, representados por disqueratosis congénita, anemia de Diamond Blackfan, síndrome de Shwachman-Diamond, trombocitopenia con ausencia de radio o pacientes con alta sospecha de un síndrome hereditario de falla medular representado por alguna citopenia, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda asociado o no a alguna otra manifestación clínica sin etiología establecida.

Se incluyeron los expedientes o resúmenes clínicos de los pacientes en los cuales refirieron los siguientes datos: edad, motivo de sospecha diagnóstica de un síndrome hereditario de falla medular, edad de inicio y tipo de alteración hematológica en sangre periférica y/o

médula ósea cuando se encontraban presentes y descripción del tipo de defectos congénitos cuando estos se encontraban presentes en el paciente.

Se excluyeron los pacientes en los cuales se referían patologías adquiridas de falla medular o diagnóstico de AF ya que partir del 2022 se inició y se continúa llevando a cabo un registro oficial nacional de pacientes con AF,

Se realizó un formato de recolección de datos, donde se consignaron datos sociodemográficos, presencia y tipo de malformaciones congénitas, dismorfias menores, edad de detección, tipo de alteraciones hematológicas, antecedentes personales y heredofamiliares, así como la edad al momento del diagnóstico o sospecha de SHFM.

Las alteraciones hematológicas consignadas fueron: anemia, trombocitopenia, neutropenia, bicitopenia, pancitopenia, anemia aplásica (AA), leucemia mieloide aguda (LMA) y síndrome mielodisplásico (SMD). Los defectos congénitos consignados fueron de todos los órganos y sistemas.

Se incluyó un grupo de pacientes a los cuales se determinó que tenían sospecha o diagnóstico de SHFM de acuerdo al fenotipo hematológico y fenotípico, en el periodo de enero 2019 a julio 2021.

Tamaño de la muestra:

No se realizó cálculo de la muestra por lo que el reclutamiento de pacientes será con un método no probabilístico por conveniencia de forma consecutiva. No se pretende la búsqueda de causalidad sino únicamente el reporte de eventos.

Análisis estadístico:

- Medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar) para las variables cuantitativas.

- Frecuencias expresadas en términos de proporción
- Programa Estadístico SPSS 25.0

Se utilizarán medidas de estadística descriptiva, como moda, mediana, media y desviación estándar para demostrar la distribución de la población y resultados, posteriormente se hará análisis de los datos obtenidos utilizando el software *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 25.0*.

Variables

Tabla 1. Variables por investigar en cada sujeto, especificando el tipo de variable instrumento y escala de medición para cada una.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE
DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS			
Género	Fenotipo masculino o femenino	Nominal Dicotómica	1-. Hombre 2-. Mujer
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha de recolección de datos	Intervalo Numérica	Edad en años y meses
Procedencia	Entidad federativa de donde es originario el paciente	Nominal	Código de INEGI
Consanguinidad	Apareamiento entre individuos con al menos un ancestro en común	Nominal Dicotómica	1= Presencia 2= Ausencia
Endogamia	Comunidad pequeña y aislada de menor de 5 mil habitantes	Nominal Dicotómica	1= Presencia 2= Ausencia
SOMATOMETRÍA			
Peso	Peso del paciente	Numérica continua	Gramos

Talla	Talla en decúbito	Numérica continua	Centímetros
Perímetro cefálico	Medición del cráneo del paciente utilizando los siguientes puntos anatómicos, glabella, eurion y opistocráneo	Numérica continua	Centímetros
Retraso psicomotor	El retraso en el neurodesarrollo es el término empleado para describir en niños menores de 6 años un retraso de más de 2 desviaciones estándar en 2 o más áreas del neurodesarrollo, las cuales incluyen el funcionamiento intelectual, comportamiento adaptativo en los dominios conceptual social y práctico	Nominal dicotómica	1= Presencia 2= Ausencia
Discapacidad intelectual	La DI es un trastorno de las funciones intelectuales, y del comportamiento adaptativo cuyo inicio comprende desde el periodo de neurodesarrollo hasta antes de los 18 años	Nominal dicotómica	1= Presencia 2= Ausencia
Laboratorios			
Hemoglobina	Evaluación de la proteína presente en los glóbulos rojos, cuya misión fundamental es el transporte de oxígeno.	Numérica continua	g/dL
Anemia	Trastorno que se caracteriza por la disminución de la concentración de hemoglobina por debajo de unos límites que se consideran normales. Se clasifica en 3 categorías leve, moderado y severo de acuerdo a la edad. (≤ 11.5 g/dL)	Nominal	1= Leve 2= Moderado 3= Severa
Hematocrito	Porcentaje del volumen de eritrocitos en la sangre total.	Numérica continua	%
VCM	Evaluación del volumen medio de cada hematíe, se obtiene dividiendo el hematocrito por el número total de hematíes.	Numérica continua	fl
Reticulocitos	Porcentaje de eritrocitos jóvenes que se caracteriza por la presencia de una red o	Numérica continua	%

	mallla formada por filamentos, restos de las fases previas nucleadas.		
Leucocitos	Evaluación de los elementos formes que son los glóbulos blancos.	Numérica continua	X 10 ⁹ /L
Recuento plaquetario	El recuento de un elemento constituyente de la sangre, de forma discoidal, con un diámetro entre 2 y 4 µm el cual se origina por la fragmentación de los megacariocitos.	Numérica continua	X 10 ⁹ /L
HbF	Tipo de hemoglobina, con estructura tipo tetrámero de tipo alfa-gama, con alta afinidad por el oxígeno.	Numérica continua	%
ADAE	Nivel de catalización de la desaminación irreversible de adenosina a inosina en eritrocitos en referencia a la conservación de las purinas.	Numérica continua	IU/gHb
Aspirado de MO	Procedimiento que muestra qué tipo de células, normales y anormales, están presentes en la médula ósea y proporciona información sobre su tamaño, volumen y demás características.	Descriptivo	Presente No presente
DISMORFIAS MENORES: Defectos con repercusión estética			
Plagiocefalia	Asimetría del cráneo	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Trigonocefalia	Apariencia triangular del cráneo debida a prominencia de la sutura metópica	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Hipertelorismo	Distancia interpupilar incrementada	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Hipotelorismo	Distancia interpupilar disminuida	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Epicanto	Pliegue vertical de piel redundante entre los ojos y la nariz	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Blefarofimosis	Reducción de la longitud de la fisura palpebral en el eje horizontal, generalmente el globo ocular es normal estructural y funcionalmente	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente

Proptosis	Protrusión del globo ocular	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Ptosis palpebral	Se refiere a cuando el párpado superior cubre más de 2 cm la córnea	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Opacidad corneal	Apariencia opaca de la córnea	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Pupilas ectópicas	Pupilas no centradas en el iris	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Microtia grado I	Orejas con disminución del tamaño mayor a 2 desviaciones estándar que conservan todas sus estructuras normales	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Implantación baja de pabellones auriculares	La definición se basa en una línea horizontal imaginaria del canto externo de los ojos y se indica una implantación baja si el pliegue del hélix se sitúa por debajo de esta línea	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Apéndices preauriculares	Presencia de tejido blando en forma de apéndice generalmente frente al trago del	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Rotación posterior de pabellones auriculares	Posición pabellón auricular cuyo eje vertical está rotado posteriormente	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Sinofris	Cejas que se juntan en la línea media del punto nasal	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Hipoplasia medio facial	Huesos de la mejilla aplanados	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Asimetría facial	Pequeña variación normal entre el lado derecho y el lado izquierdo de la cara	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Filtrum anormal	Alteración de la región del labio superior entre la columela nasal y el vermillion del labio	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Úvula bifida	Úvula dividida en dos partes	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Macrostomia	Aumento del tamaño de una comisura bucal a otra	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Labios delgados o gruesos	Labios más delgados o más gruesos de lo usual. Existen mediciones para los mismos	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente

Macroglosia	Lengua grande. Si es macroglosia relativa es por cavidad oral pequeña con lengua normal	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Hiperplasia de encías	Crecimiento anormal de encías	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Alteración en la coloración de la mucosa oral y labios	Alteración en la coloración o manchas pequeñas en mucosa oral y labios	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Micrognatia	Maxilar inferior pequeño que no creció hacia fuera. Mejor vista de perfil	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Hoyuelos o fistulas en el cuello	Invaginaciones cuya entrada se observa justo anterior a la inserción del hélix	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Tórax en tonel	Tórax ancho tanto en la base como en la parte superior	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Ginecomastia	Exceso de desarrollo mamario en los varones	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Pecho en quilla o excavado	Forma de tórax dado por el esternón que puede ser excavado o prominente	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Pezones supernumerarios	Presencia de pezones extras que siguen o no la línea mamaria	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Uñas hipoplásicas	Formación anormal (desorganizada) de la uña	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Clinodactilia	Deflexión de uno o más dedos medialmente o lateralmente (secundario a hipoplasia de la falange media)	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Camptodactilia	Posición flexionada de uno o más dedos que pueden estar en una o más articulaciones	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Pliegue transverso	Pliegue único en la región palmar	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Hallux ancho	Primer orjejo más ancho del promedio	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Asimetría de extremidades	Variación en la longitud de la extremidad derecha y la extremidad izquierda	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente

Defecto de reducción de extremidades	Extremidad corta de manera anormal	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Hipermovilidad articular	Aumento del ángulo de movimiento de las articulaciones	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
DISMORFIAS MAYORES: Defectos que comprometen la vida			
Microcefalia	Perímetro cefálico menor a percentil 3 para la edad y talla	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Macrocefalia	Perímetro cefálico mayor a percentil 97 para la edad y talla	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Craneosinostosis	Cierre prematuro de sutura(s) craneal(es)	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Labio hendido	Falla de cierre de labio superior	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Paladar hendido	Falla de cierre de procesos palatinos	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Paladar hendido submucoso	Falla de cierre de proceso palatinos observables solo por nasofibroscopia	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Labio y paladar hendido	Falla de cierre de labios superior y de los procesos palatinos	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Coloboma de iris	Fisura del iris	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Anoftalmia	Ausencia completa de crecimiento de la vesícula óptica y falta de formación ocular	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Microftalmia	Globo ocular anormalmente pequeño	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Microtia grado II-IV	Tipo II: defecto que comprende el cartílago del pabellón con una superficie que recuerda un oído en forma de S; el tipo III es el más común y presenta tejido blando rudimentario sin forma de oreja; el tipo IV es la ausencia total del oído externo	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Hipoacusia conductiva	Audición conductiva por debajo del promedio para la población o ausente	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente

Hipoacusia sensorial	Audición sensorial por debajo del promedio para la población o ausente	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Escoliosis	Curvatura de la columna de 10° o más apreciable en rayos X	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Cardiopatía congénita	Defecto del corazón que se presenta desde el nacimiento	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Gastrosquisis	Protrusión de vísceras abdominales junto a la cicatriz umbilical por defecto de cierre de la pared abdominal	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Onfalocele	Protrusión del ombligo cubierto de piel debido a un defecto de cierre del anillo umbilical	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Hipospadias	Posición del meato urinario por debajo de la punta del glande	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Criptorquidia	Ausencia de un testículo en bolsa escrotal	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Ano imperforado	Ausencia congénita de ano	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Poliquistosis renal	Presencia de múltiples quistes en riñón o ambos riñones	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Hipoplasia renal	Riñones más pequeños para la edad	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Organomegalia	Presencia de sobrecrecimiento de un órgano sólido (no hueco) como riñón, hígado, páncreas.	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Sindactilia	Fusión parcial o total entre los dedos de manos y/o pies, la cual puede ser solo de piel o de piel con hueso	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Braquidactilia	Dedos de manos y/o pies más pequeños a lo esperado	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Polidactilia	Presencia de dedo o dedos extra que puede ser antes (preaxial) o después (post axial) del pulgar	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Pie equino varo	Deformidad no reducible que presenta el pie en posición equino, varo y supinación	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente

Artrogriposis	Contractura de múltiples articulaciones que se presentan desde nacimiento	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Alteraciones en el pulgar	Malformaciones en la extremidad superior en el primer orjejo, que incluyen, pulgar trifalángico, pulgar bifido, pulgar hipoplásico o ausencia de la eminencia tenar	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Etiología Genética confirmada	Causa por la cual se presentó el padecimiento	Descriptiva	Presente No presente
Alteraciones neurológicas	Patología anatómica o funcional reconocida del sistema nervioso central	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Alteraciones oftalmológicas	Patología ocular anatómica o funcional reconocida	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Alteraciones auditivas	Patología auditiva funcional reconocida	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Alteraciones Cardíacas	Patología del sistema cardiovascular y cardiopulmonar anatómica o funcional reconocida	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Alteraciones Gastrointestinales	Patología del sistema gastrointestinal anatómica o funcional reconocida	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Alteraciones renales/urinarias	Patología renal/urinaria anatómica o funcional reconocida	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Alteraciones Esqueléticas	Alteración en la morfología del esqueleto axial y apendicular	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Alteraciones Dermatológicas	Alteración cutánea reconocida	Nominal dicotómica	0= Ausente 1= Presente

10. RESULTADOS

10.1 Población de estudio y clasificación de los SHFM

Se analizaron los expedientes de pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de genética del 2018-2021 con sospecha o diagnóstico de SHFM. Se incluyó a 49 pacientes, de 47 familias no relacionadas, dentro de los cuales los diagnósticos específicos reportados fueron DC (10%), SSD (14%), ADB (14%), TAR (2%), NCG (4%), mientras que el 48% permanecieron dentro del grupo no específico (NE). Se incluyó además a un grupo de pacientes sin alteraciones hematológicas (SAH), pero con un fenotipo malformativo que orienta la sospecha de un SHFM por las anomalías congénitas observadas (6.1%) (**Figura 1A**). Los pacientes con estudio molecular positivo para un SHFM fueron 3 pertenecientes del grupo DC, ADB y NCG, a los cuales se les realizó secuenciación de nueva generación el cual reportó, una variante patogénica en *DKC1*, *RPS19* y *G6PC3* respectivamente (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de pacientes con SHFM

	DC (n=5)	SSD (n=7)	ABD (n=7)	TAR (n=1)	NCG (n=2)	NE (n=24)	SAH (n=3)
Edad (años)	15.8 (± 8.01)	6.71 (± 5.46)	6.71 (± 5.79)	4 (0)	2 (± 1.41)	7.83 (± 4.76)	12 (± 7.21)
Masculino	4 (80)	3 (43)	2 (29)	0 (0)	2 (100)	12 (50)	2 (67)
Femenino	1 (20)	4 (57)	5 (71)	1 (100)	0 (0)	12 (50)	1 (33)
Somatometria							
Peso bajo	3 (60)	7 (100)	3 (43)	1 (100)	1 (50)	8 (33)	1 (33)
Talla baja	2 (40)	7 (100)	2 (29)	1 (100)	1 (50)	8 (33)	1 (33)
Microcefalia	0 (0)	3 (43)	2 (29)	0 (0)	1 (50)	7 (29)	0 (0)
Endogamia	2 (40)	2 (29)	2 (29)	0 (0)	0 (0)	4 (17)	1 (33)
Consanguinidad	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (13)	0 (0)
Isonimia	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
Probabilidad de atender a una consulta							
Altamente probable	2 (40)	7 (100)	7 (100)	1 (100)	2 (100)	21 (88)	3 (100)
Poco probable	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Muy poco probable	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Definitivamente no asistirá	3 (60)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (13)	0 (0)
No evaluados por el departamento de Genética	1 (20)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
No evaluados por el departamento de Hematología	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (13)	3 (100)
Diagnóstico Molecular con confirmación de VP	1 (20)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)
Gen con VP confirmada por SMP de un SHFM	<i>DKC1</i>		<i>RPS19</i>			<i>G6PC3</i>	

Tabla 1. Características generales de pacientes con SHFM. Los valores son media o mediana según corresponda así como el rango intercuartílico [Q1-Q3], (DE) o porcentaje (%). Altamente probable: última visita entre 2020-2022, poco probable: última visita entre 2019, Muy poco probable: última visita 2018 o menos, definitivamente no asistirá: Fallecimiento o >18 años. VP: Variante patogénica, SMP: Secuenciación masiva en paralelo, DC: Disqueratosis Congénita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR: trombocitopenia con ausencia de radio, ABD: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE : No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica.

Figura 1. Distribución de los síndromes hereditarios de falla medular (SHFM) y relación de género y edad por grupo.

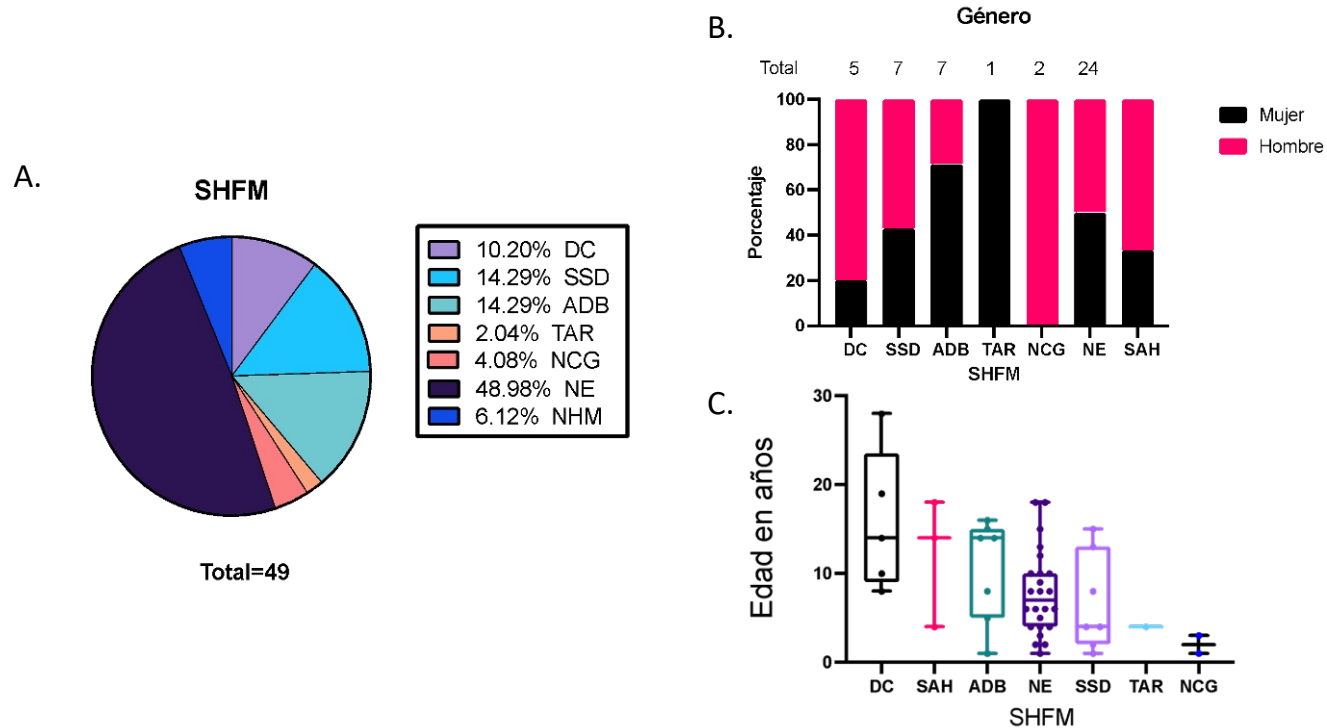


Figura 1. Distribución de los síndromes hereditarios de falla medular (SHFM) y relación de género y edad por grupo. A. El grupo no específico de un SHFM, fue el más clínicamente heterogéneo y el de mayor prevalencia (48.9%) B. La relación masculino:femenino fue entre 28-66%, excepto para DC donde predominó el género masculino en un 80%. C. Distribución de la edad por SHFM, DC representa el grupo con pacientes con mayor edad. DC: Disqueratosis Congénita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR; trombocitopenia con ausencia de radio, ADB: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE: No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica. Se realizó análisis de varianza (ANOVA) para la edad de los pacientes, entre grupos señalando que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los diferentes grupos.

La frecuencia reportada en la cohorte de acuerdo al género, fue de masculinos 53% (26/49) y femeninos 47% (23/49) (**Figura 1B**). La relación masculino: femenino fue proporcional en la mayoría de los diferentes grupos de SHFM excepto por el grupo de DC, donde el 80% de los pacientes eran masculinos. Al momento del análisis, (4/49; 8%) habían fallecido, a los 18 y 12 años ambos del grupo de DC secundario a cuadro infeccioso pulmonar. Los otros 2 pacientes pertenecían al grupo de NE fallecieron secundario a un cuadro infeccioso y a complicación primarias de la AA severa de 7 y 12 años respectivamente. Desconocemos el estado actual de 2 pacientes (4%), ya sea por pérdida en el seguimiento (última nota en el expediente >2 años) o mayoría de edad y transferencia a otro hospital, pertenecían al grupo de DC y NE. La distribución de la edad actual de los pacientes se presenta en la (**Figura 1C**) Se realizó análisis de varianza (ANOVA) para la edad de los pacientes, entre grupos señalando que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los diferentes grupos. Los pacientes del grupo de DC eran los pacientes de mayor edad. La mayoría de los pacientes llevaron seguimiento en el INP por el servicio de genética 46/49 (93%) donde se les pudo realizar una exploración física completa e interrogatorio detallado y además acudieron a revisión y seguimiento en el servicio de hematología 40/49 (81%) (**Tabla 1**).

10.2 Antecedentes Heredo Familiares y características demográficas de la cohorte

Dentro de la cohorte estudiada se interrogó sobre antecedentes de endogamia y consanguinidad, lo cual no fue algo frecuentemente reportado. De los grupos específicos de pacientes que reportaron ser originarios de una región endogámica, se reportaron 2 pacientes de cada grupo de DC, SSD y ADB y 4 del grupo no específico (**Figura 2A**). Solamente 4 pacientes refieren antecedente de consanguinidad, 1 perteneciente al grupo

de SSD y 3 del grupo no específico de SHFM, no se cuentan con datos de 1 paciente (**Figura 2B**). Esto nos orienta a que en nuestra población lo que predomina es la endogamia más que los matrimonios consanguíneos lo cual es un factor de riesgo importante para entidades recesivas. De los 49 pacientes, como se mencionan existen 2 grupos de hermanos, 1 del grupo de DC y otro del grupo SSD, sin ningún otro antecedente en la familia.

Los pacientes eran provenientes de diferentes estados de la república. La distribución por estados se muestra en la **Figura 2C**, siendo los estados de procedencia más frecuentes el Estado de México y la Ciudad de México ambos en primer lugar (28%, 14/49) y Guerrero (10%, 5/49) en el segundo lugar, se desconoce la información de 1 paciente.

Figura 2. Antecedentes heredofamiliares y distribución geográfica.

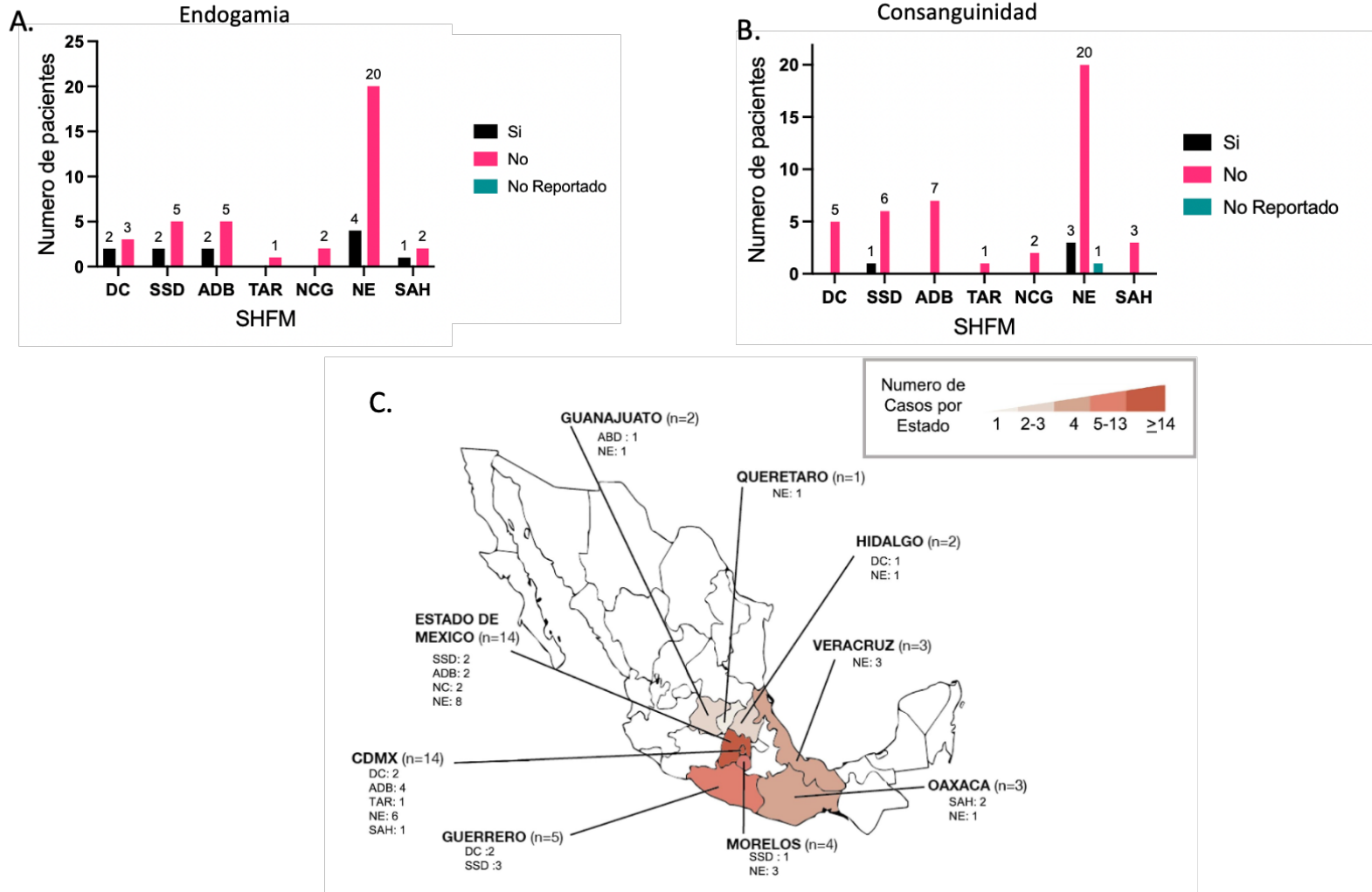


Figura 2. Antecedentes Heredofamiliares y distribución geográfica. A. Evaluación de ser originarios de una región endogámica. B. Antecedente de parejas con consanguinidad. C. Origen geográfico de los pacientes. El lugar de origen más frecuente fue el Estado de México y la CDMX (n=14) individualmente, se desconoce el origen de 1 de los pacientes del grupo SSD. DC: Disqueratosis Congénita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR; trombocitopenia con ausencia de radio, ADB: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE: No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica.

10.3 Antecedentes Perinatales

De los 49 pacientes, solamente de 1 paciente no se tuvo disponible el dato de edad gestacional. En los 48 pacientes donde sí se tenía el dato de edad gestacional, el 100% (5/5) de los pacientes del grupo de DC, 100% (7/7) del grupo de ADB, 100% (1/1) del grupo de TAR, 100% (2/2) del grupo de NCG, 85.71 (6/7) del grupo de SSD, 91.67% (22/24) del grupo de NE y 66.67% (2/3) del grupo de SAH fueron a término. 2 pacientes del grupo NE, y 1 del grupo SAH se reportaron con antecedente de prematuridad (rango de 30-35 sdg) y ninguno posttérmino (**Figura 3A**). El peso al nacer no fue capturado para 4 pacientes, sin embargo en el grupo de DC 40% (2/5), 14%(1/7) del grupo de SSD, 28%(2/7) y 20% (5/24) del grupo no específico, se reportó con peso bajo al nacer (**Figura 3B**).

Figura 3. Antecedentes Perinatales

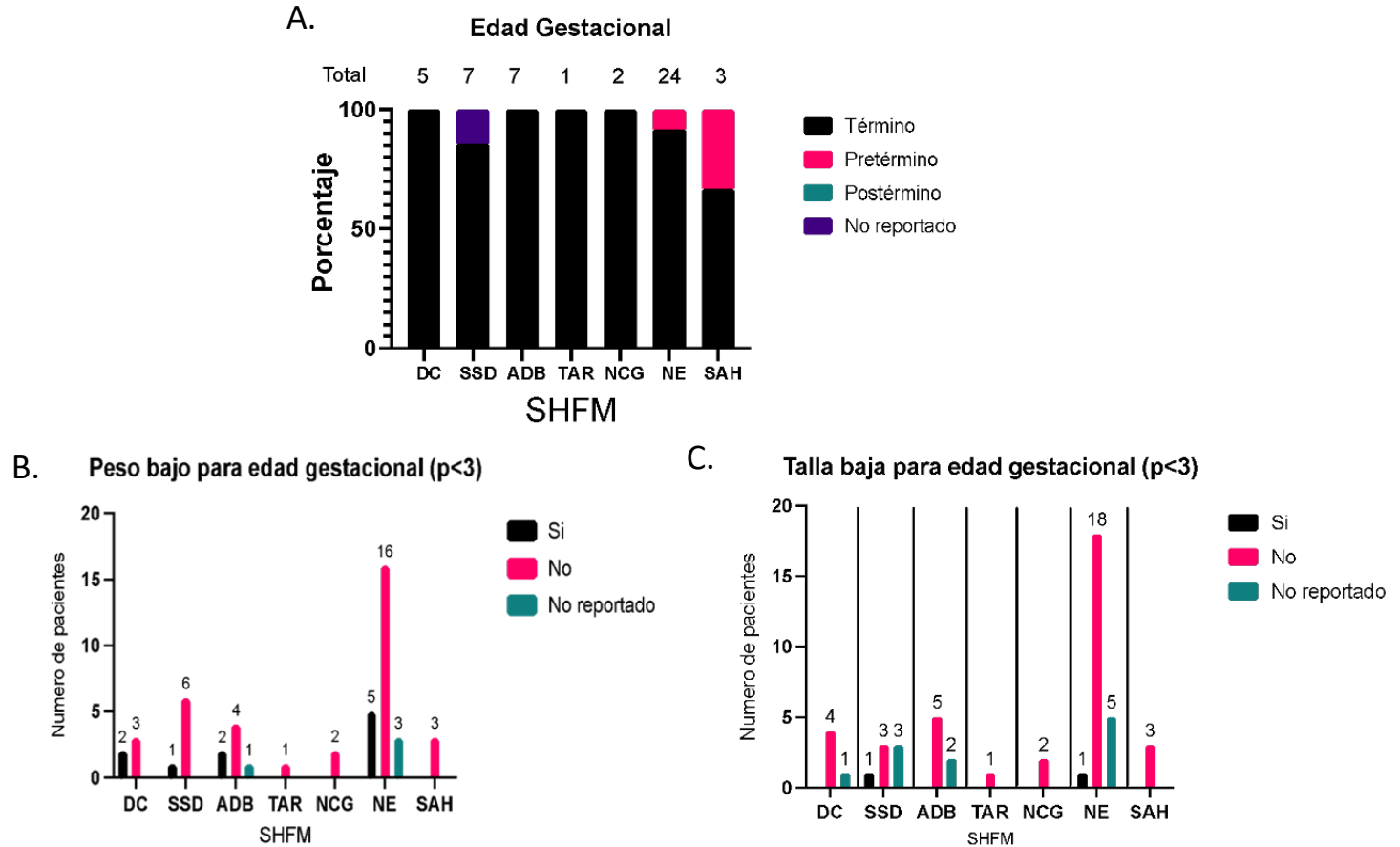


Figura 3. Antecedentes Perinatales. La mayoría de los pacientes de la cohorte nacieron con un peso y talla normal y a término. A. Edad gestacional al nacimiento. B. Peso bajo para la edad gestacional. C. Talla baja para la edad gestacional. Peso y talla considerado bajo cuando se encontraban en la $p < 3$. DC: Disqueratosis Congénita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR; trombocitopenia con ausencia de radio, ADB: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE : No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica.

Sobre los datos de peso y talla se consideraron bajos ante un valor por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) para las semanas de gestación. 1 paciente de cada grupo de SSD y NE, 14% (1/7) y 4.1% (1/24) respectivamente, reportaron una talla baja al nacer, se desconoce la talla al nacimiento de 22% de la cohorte (11/49) en general (**Figura 3B y 3C**). El 6% (3/49) tiene al menos una complicación perinatal, requiriendo hospitalización durante el período neonatal, 20% (1/5) del grupo DC secundario a taquipnea transitoria del recién nacido, 14% (1/7) del grupo de ADB secundario a hipertensión pulmonar y anemia, 21% (5/24) del grupo NE a causa de una anemia severa y trombocitopenia, trombocitopenia, sepsis neonatal, cardiopatía congénita (canal AV), y lipomielomeningocele, 67% (2/3) del grupo SAH ya que presentaron cuadros de apnea y síndrome de dificultad respiratoria,

Tabla 2.

Tabla 2. Antecedentes perinatales y personales patológicos de los pacientes.

	DC (n=5)	SSD (n=7)	ABD (n=7)	TAR (n=1)	NCG (n=2)	NE (n=24)	SAH (n=3)
Semanas de Gestación							
Prematuro	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(8)	1(33)
Término	5(100)	7(100)	7(100)	1(100)	2(100)	22(92)	2(67)
Postérmino	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Peso bajo al nacimiento **	0(0)	1(14)	2(29)	0(0)	0(0)	5(21)	0(0)
Talla baja al nacimiento**	2(40)	1(14)	0(0)	0(0)	0(0)	1(4)	0(0)
Antecedentes Neonatales*	1(20)	0(0)	1(14)	0(0)	0(0)	5(21)	2(67)
Antecedentes de 2 o más cuadros infecciosos con criterios de hospitalización	2(40)	3(43)	1(14)	0(0)	1(50)	6(25)	1(33)
Antecedente de Transfusiones	3(60)	6(86)	3(43)	0(0)	1(50)	17(71)	0(0)
Número de Transfusiones							
1- 5	1(20)	4(57)	0(0)	0(0)	1(50)	6(25)	0(0)
6-10	1(20)	0(0)	1(14)	0(0)	0(0)	1(4)	0(0)
11-15	0(0)	0(0)	1(14)	0(0)	0(0)	3(13)	0(0)
>15	1(20)	2(29)	0(0)	0(0)	0(0)	7(29)	0(0)
Dependientes de transfusiones sanguíneas***	1(20)	2(29)	1(14)	0(0)	0(0)	6(25)	0(0)

Tabla 2. Antecedentes perinatales y personales patológicos de los pacientes. Los valores son media o mediana según corresponda, (DE) o porcentaje (%). DC: Disqueratosis Congénita, SSD: *Síndrome de Shwachman-Diamond*, TAR; *trombocitopenia con ausencia de radio*, ADB: *Anemia de Diamond-Blackfan*, NCG: *neutropenia congénita grave*, NE : *No específico de un SHFM*, SAH : *Sin alteración hematológica*. *Antecedentes neonatales, se refiere a que requirieron hospitalización durante el período neonatal, las causas serán especificadas en el texto. **Se desconocen antecedentes de peso (5 del grupo NE, 1 de ADB, 3 de NE) y talla (3 del grupo SAH, 1 del grupo DC, 3 del SSB, 2 de ADB y 5 de NE). ***Pacientes que requieren de ≥ 2 unidades de paquetes globulares dentro de 28 días.

10.4 Descripción de las manifestaciones clínicas

a. Somatometria

Se recolectaron en total datos de peso (n= 49, 100%), talla (n= 49, 100%), perímetro cefálico (PC) (n= 43, 87%) e índice de masa corporal (n= 49, 100%). Se clasificó como “baja” la talla, peso e IMC cuando presentaron un valor por debajo de <2 DE para la edad. La distribución de peso, talla y PC entre los diferentes grupos de la cohorte están distribuidos asimétricamente. Se realizó análisis de varianza (ANOVA) entre grupos para la talla, peso y PC de los pacientes, y no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los diferentes parámetros entre grupos (**Figura 4A**). De los 5 pacientes 40% (2/5) del grupo de DC presentaban talla baja. Los pacientes del grupo SSD, el 100% (7/7), se encontraban en $p < 3$ de acuerdo a las gráficas de la OMS/CDC para su peso y talla, con una DE -2 o mayor al igual del grupo de TAR 100% (1/1). El resto de los grupos, ADB, NCG, NE y SAH reportó talla baja en el 28% (2/7), 50% (1/2), 33% (8/24) y 33% (1/3) respectivamente. Como una sola cohorte el 49% (24/49) de los pacientes con SHFM tuvieron un peso bajo para la edad. En cada 60% 3/5 del grupo DC, 100% 7/7 del grupo SSD, 42% 3/7 del grupo de ADB, 100% 1/1 del grupo TAR, 50% (1/2) del grupo de NCG, 33% (8/24) del grupo NE y 1/3 33% del grupo SAH, tenían peso bajo. Un PC, con una percentila <3, se reportó en el 30% (15/49) de los pacientes, presentando una microcefalia para la edad. Se realizó una comparación de la media entre cada grupo, el cual no reportó diferencias estadísticamente significativas. El grupo con la mayor cantidad de pacientes con microcefalia fue el de SSD 57% (4/7) (**Figura 4B**). El resto de los grupos ADB, NCG, NE y SAH reportaron microcefalia en el 28%(2/7), 50% (1/2), 29% (7/24), 33% (1/3), respectivamente. Solo el 87% de la cohorte presentaba un valor para el PC, lo cual puede asociarse a que no es un dato medible por la mayoría de las especialidades pediátricas.

Figura 4. Datos de Somatometría

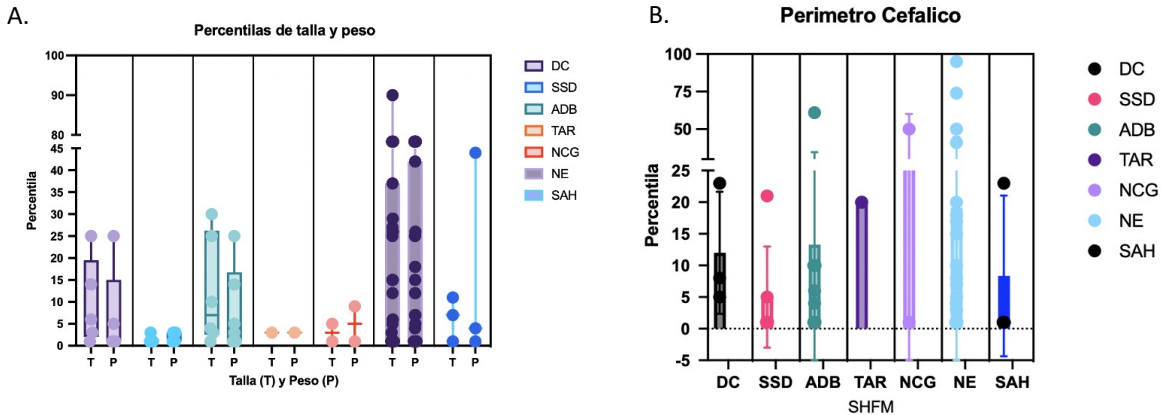


Figura 4. Datos de Somatometría. A. Valor de talla y peso de acuerdo a la percentila, observando una distribución asimétrica en el peso y talla. B. Valores de perímetro cefálico, de acuerdo a la percentila. DC: Disqueratosis Congénita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR; trombocitopenia con ausencia de radio, ADB: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE : No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica. Se realizó análisis de varianza (ANOVA) para la talla, peso y perímetro cefálico de los pacientes entre grupos señalando que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los diferentes parámetros entre grupos.

Edad ósea

Solamente al 38% (19/49) de los pacientes se le solicitó estudio radiográfico para valoración de edad ósea (**Figura 5A**). El grupo de pacientes a quienes con mayor frecuencia se les solicitó el estudio fue al grupo de SSD en el 57% (4/7) y al que con menor frecuencia se les solicitó el estudio fue el NCG, TAR en el 0% y a de SAH solamente en el 33%, se detallan los porcentajes por grupo en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Valoración de edad ósea

	DC (n=5)	SSD (n=7)	ABD (n=7)	TAR (n=1)	NCG (n=2)	NE (n=24)	SAH (n=3)
Estudio de edad ósea	2 (40)	4 (57)	3 (43)	0 (0)	0 (0)	9 (38)	1 (33)
Edad ósea atrasada	0 (0)	3 (43)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	5 (21)	0 (0)
Edad ósea avanzada	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Edad ósea asincrónica	0 (0)	1 (14)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
Edad ósea normal	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (33)
Edad ósea no reportada	2 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)

Tabla 3. Valoración de edad ósea. Los valores son media o mediana según corresponda así como el rango intercuartílico [Q1-Q3], (DE) o porcentaje (%). DC: Disqueratosis Congénita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR; trombocitopenia con ausencia de radio, ADB: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE : No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica.

Se observó una una edad ósea atrasada el grupo de SSD, ADB y el NE, en el 43% (3/7), 14% (1/7) y 21% (5/24), respectivamente. Se observó una edad ósea asincrónica al valorar 2 o más regiones pertenecían al grupo de SSD, ADB y el NE, en el 114% (1/7), 14% (1/7) y 8% (2/24), respectivamente (**Figura 5B**). Al igual 1 paciente del grupo ADB, NE y SAH presentaban una edad ósea acorde a la edad, reportada como normal.

Figura 5. Estudio radiografico de edad ósea y resultados

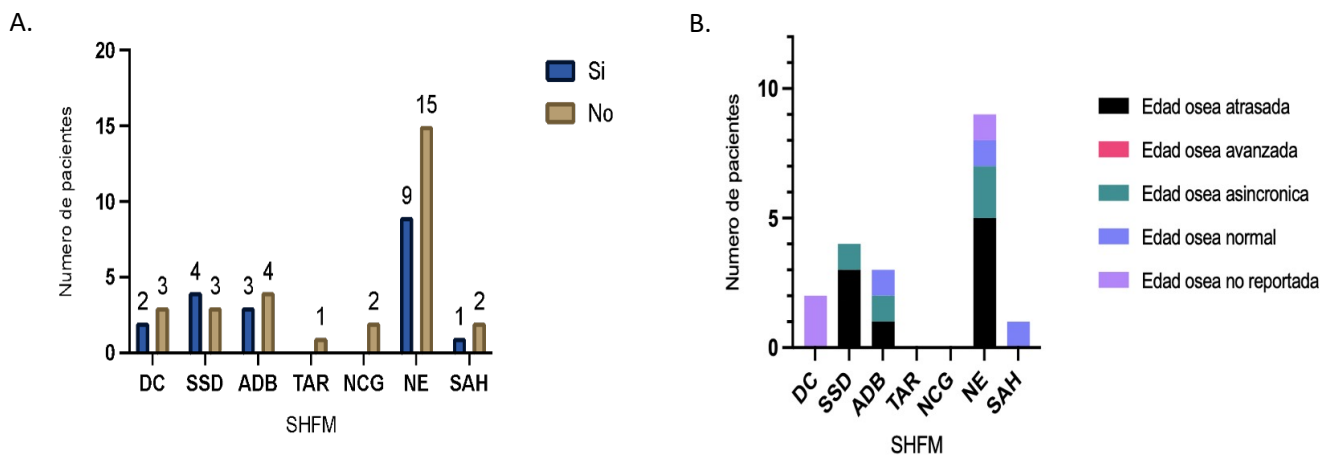


Figura 5. Estudio radiografico de edad ósea y resultados. A. Realización de estudio de edad ósea. B. Resultado de edad ósea por grupo de SHFM. DC: Disqueratosis Congénita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR; trombocitopenia con ausencia de radio, ADB: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE: No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica.

b. Manifestaciones Hematológicas

Las manifestaciones hematológicas, son una característica clásica y frecuente de los SHFM, por lo que no sorprende que el 92% (45/49) de los pacientes en la cohorte, presenten alteraciones hematológicas. La mayoría de los pacientes iniciaban con datos de bicitopenia 20% (10/49) o anemia aplásica 16% (8/49), **Figura 6A**. La edad promedio en la cual se diagnosticó una alteración hematológica en el caso de los pacientes con DC fue a los 5 años (4-15 años), ADB a los 2 años (0-9 años), SSD menores de 1 año (0-2 años), TAR y NCG menores de 1 año. En el grupo no específico el promedio fue a los 4 años (0-16 años). Realizando análisis de varianza **Figura 6B**, entre los grupos y la edad de inicio de manifestaciones hematológicas, se reportó que sí existe una diferencia estadísticamente significativa, los grupos DC vs ADB y ADB y NCG difieren entre ($p < 0.05$). Dentro del grupo

no específico, la bicitopenia, fue la manifestación más frecuente reportada al momento del diagnóstico, presentándose en el 41% de los pacientes (10/24) seguido por anemia aplásica en el 33% (8/24).

Figura 6. Manifestaciones Hematológicas

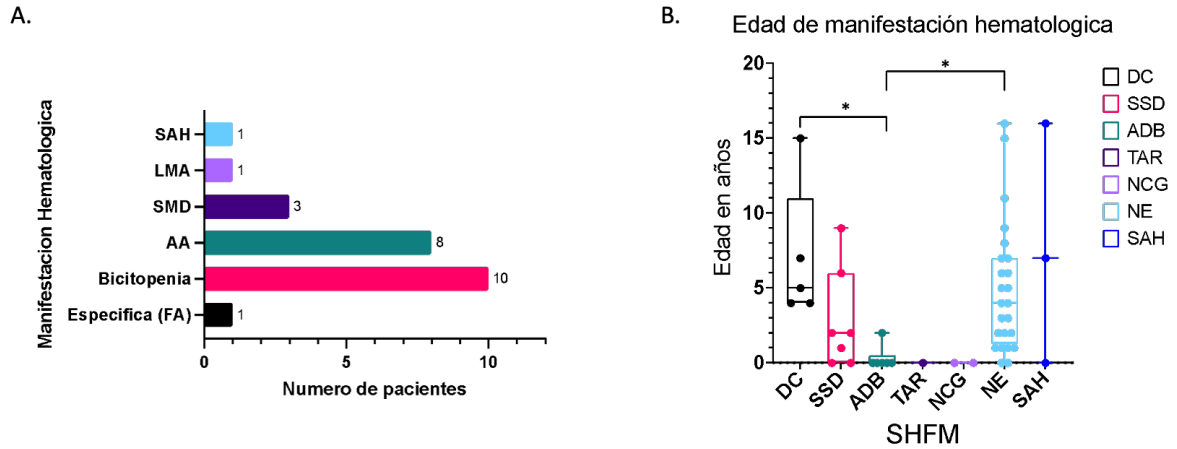


Figura 6. Manifestaciones Hematológicas. A. Manifestaciones hematológicas de los 24 pacientes del grupo No específico (NE) de los SHFM. B. Edad de inicio de las alteraciones hematológicas por grupo específico. SAH: Sin alteración neurológica, LMA: Leucemia mieloide aguda, SMD: Síndrome mielodisplásico, AA: Anemia aplásica, FA: Anemia de Fanconi. DC: Disqueratosis Congénita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR; trombocitopenia con ausencia de radio, ADB: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE : No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica. Se realizó análisis de varianza (ANOVA) para la edad de inicio de manifestaciones hematológicas, entre grupos señalando que hay una diferencia estadísticamente significativa. El análisis de las diferencias de medias mediante la prueba de Kruskal-Wallis, señala que todos los grupos de DC vs ADB y ABD y NCG difieren entre sí de forma estadísticamente significativa ($p < 0.05$)

Como se reporta en las gráficas de la **Figura 7**, el paciente en el cual se reportó al momento del diagnóstico con el nivel más bajo de hemoglobina, perteneció al grupo de los pacientes con SSD, el paciente con trombocitopenia más severa perteneció al grupo de ADB y el no específico, y el paciente con neutropenia severa pertenece al grupo no específico seguido de un paciente en el grupo de NCG, con un niveles reportados de 4 g/dL, <50,000 /L y <100 /L, respectivamente.

Figura 7. Niveles específicos de Biometría hemática al momento de la sospecha diagnóstica.

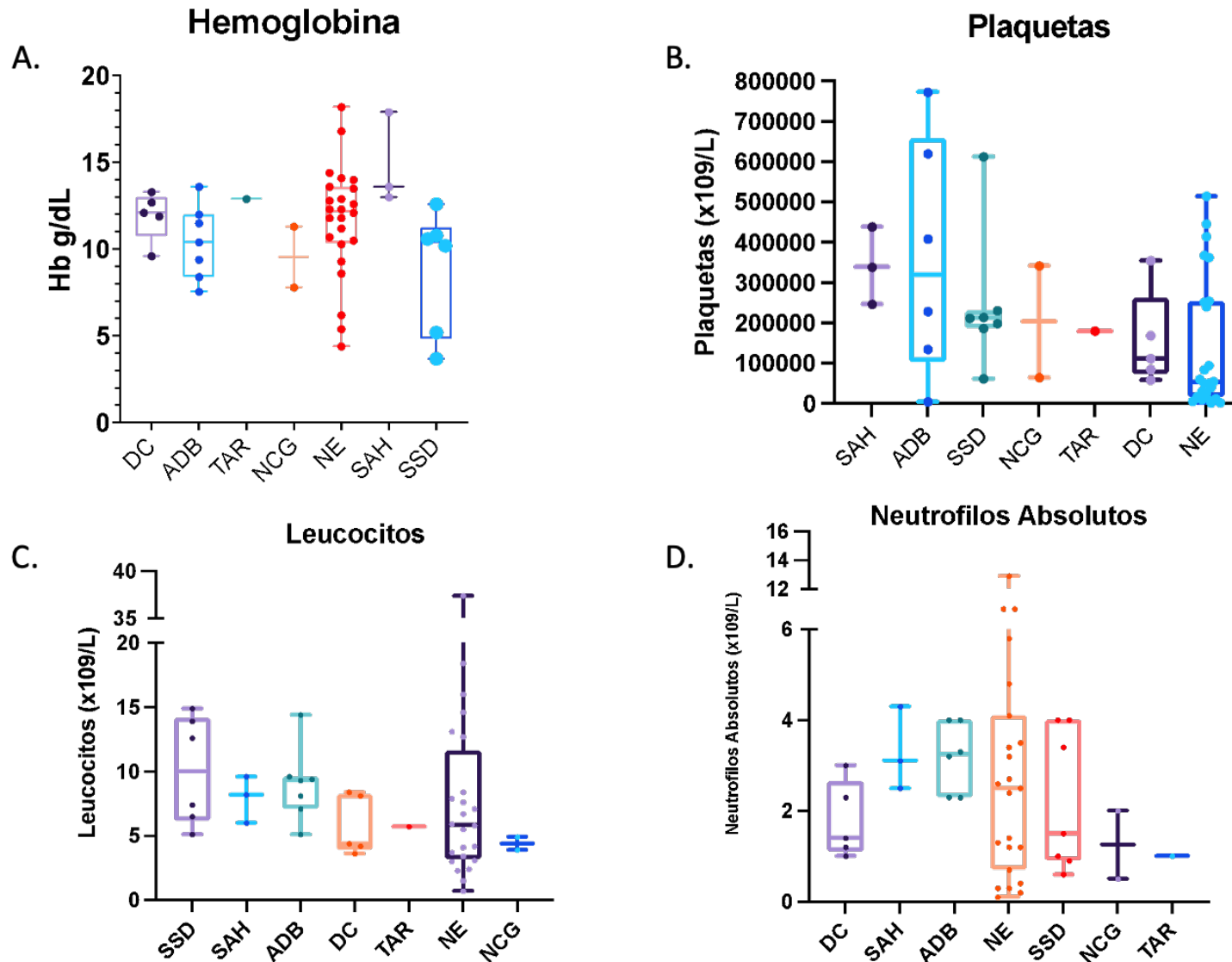


Figura 7. Niveles específicos de Biometría hemática al momento de la sospecha diagnóstica. A. Nivel de hemoglobina. B. Nivel de plaquetas. C. Nivel de Leucocitos. D. Nivel de neutrófilos absolutos. DC: Disqueratosis Congénita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR; trombocitopenia con ausencia de radio, ADB: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE : No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica. No hay diferencia estadísticas entre las medias.

En la **Figura 8**, se detallan por grupo, los niveles mínimos y máximos de Hb (**Figura 8A**), plaquetas (**Figura 8B**), leucocitos (**Figura 8C**) y neutrófilos (**Figura 8D**). Dentro de los valores mínimos de Hb, por grupo la media quedaba debajo de los valores normales en excepción al grupo SAH. La distribución de la media de los valores mínimos de leucocitos, ejemplificando una leucopenia, por grupo se presentaba debajo del VNR en todos los grupos excepto en el de TAR y SAH. Los pacientes del grupo de NCG presentaban la media más baja dentro de los mínimos, de neutrófilos. El único grupo que no presentaba antecedente de anemia en sus pacientes fue el grupo de TAR y SAH, el resto de los grupos DC, SSD, ADB, NCG y el NE presentaron anemia en el 80%, 86%, 86%, 50% y 71%, respectivamente. Los pacientes con niveles de Hb, que clasifican la anemia como peligrosa para la vida pertenecían al grupo de SSD 29% (2/7), ADB 29% (2/7), NCG 1/2 (50%) y NE 33% (8/24). Dentro de las alteraciones plaquetarias, podrían presentar trombocitopenia o trombocitosis, el grupo con porcentaje mayor de alteración plaquetaria fue el grupo de ADB y TAR donde el 100% de los pacientes presentaron una alteración plaquetaria en segundo lugar el grupo de NE, 92% (22/24) presentaron una alteración plaquetaria la mayoría trombocitopenia 83% (20/24). El resto de los detalles se visualizan en la Tabla 4 y 5.

Figura 8. Niveles mínimos y máximos de diferentes parámetros de la biometría hemática de pacientes con SHFM.

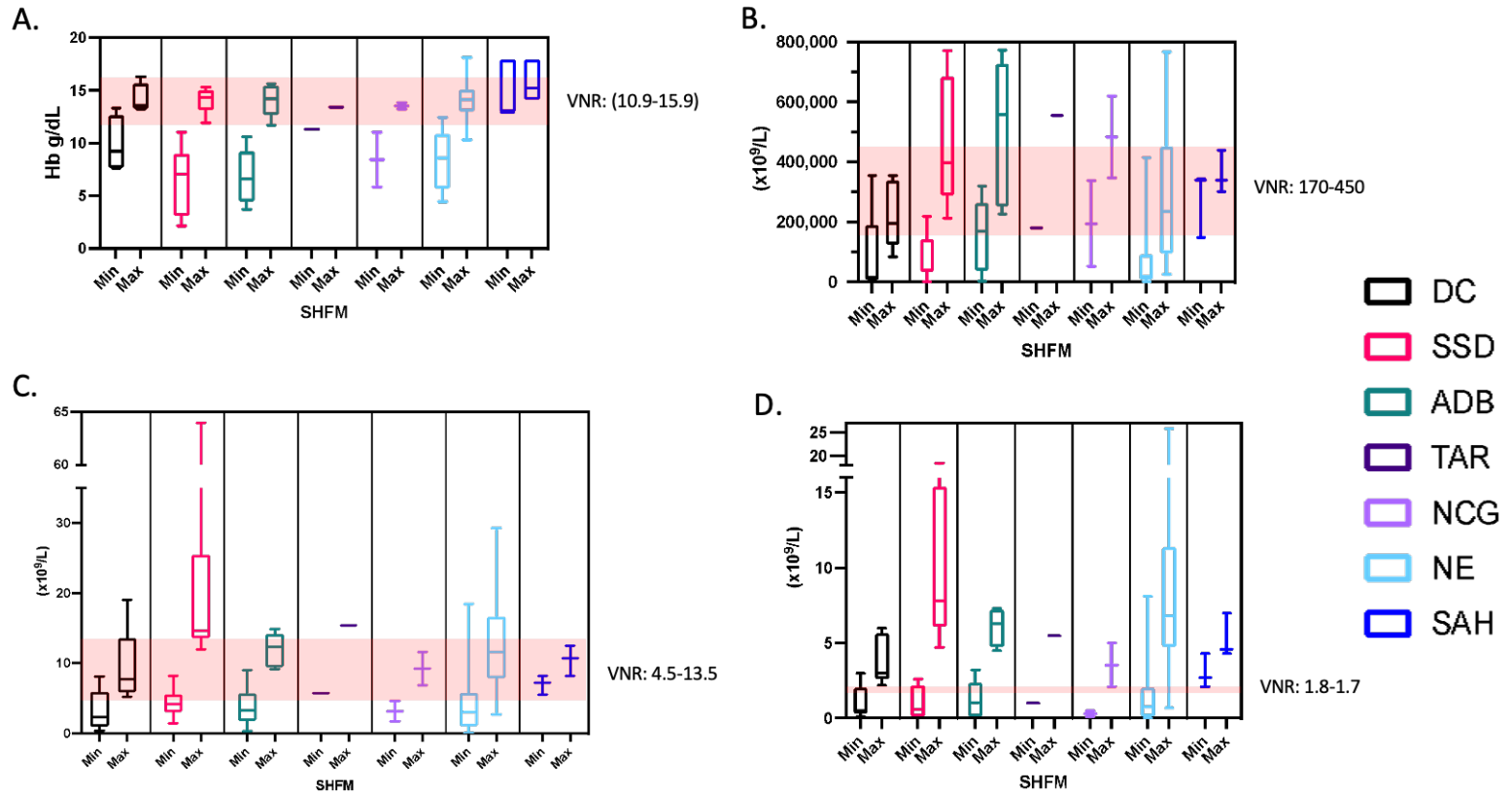


Figura 8. Niveles mínimos y máximos de diferentes parámetros de la biometría hemática de pacientes con SHFM. A. Niveles mínimos y máximos de hemoglobina. B. Niveles mínimos y máximos de plaquetas. C. Niveles mínimos y máximos de Leucocitos. D. Niveles mínimos y máximos de Neutrófilos. Los cuadros rojos difuminados delimitan los valores normales de la hemoglobina, plaquetas, leucocitos y neutrófilos VNR (valor normal de referencia): (10.9-15.9, 170-450, 4.5-13.5, 1.8-1.7), respectivamente. DC: Disqueratosis Congénita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR; trombocitopenia con ausencia de radio, ADB: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE: No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica.

Tabla 4. Reporte de Biometría Hemática de pacientes con SHFM

	DC (n=5)	SSD (n=7)	ABD (n=7)
Antecedente de Anemia	4(80)	6(86)	6(86)
Severidad de la Anemia			
Leve	2(40)	1(14)	2(29)
Moderada	0(0)	1(14)	0(0)
Severa	2(40)	2(29)	2(29)
Peligroso para la vida	0(0)	2(29)	2(29)
Tipo de anemia			
Normocítica	3(60)	3(43)	6(86)
Macroscítica	1(20)	1(14)	0(0)
Microscítica	0(0)	2(29)	0(0)
Hb (g/dL)			
Hb valor mínimo	7.6(7.625-12.65)	2.1(3.07-8.975)	3.7(4.45-9.2)
Hb valor máximo	16.3(13.23-15.68)	15.3(13.1-15)	15.6(12.65-15.45)
Leucocitos x10 9/L			
Leucocitos valor mínimo	0.4(.95-8.1)	1.4(3-5.5)	0.3(1.72-5.7)
Leucocitos valor máximo	19(5.2-13.55)	64(13.6-25.4)	14.9(9.4-14.15)
Antecedente de Leucopenia	4(80)	4(57)	4(57)
Neutrófilos x10 9/L			
Neutrófilos valor mínimo	0.1(0.3-2.05)	0.1(.1-2.2)	0.1(0.1-2.375)
Neutrófilos valor máximo	6(2.6-5.65)	18.45(6.1-15.4)	7.3(4.72-7.225)
Antecedente de Neutropenia	4(80)	5(71)	3(43)
Plaquetas x10 9/L			
Plaquetas valor mínimo	9,000(9,500-190,500)	128(34,000-142,000)	3,000(36,000-262,750)
Plaquetas valor máximo	355,000(124,500-338,000)	771,000(288,000-684,000)	773,000(251,250-727,250)
Antecedente de alteración plaquetaria	3(60)	6(86)	7(100)
Trombocitopenia	3(60)	5(71)	3(43)
Trombocitosis	0(0)	4(57)	4(57)

Tabla 4. Reporte de Biometría Hemática de pacientes con SHFM. Los valores son media o mediana según corresponda así como el rango intercuartílico [Q1-Q3], (DE) o porcentaje (%). Hb: Hemoglobina. DC: Disqueratosis Congénita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR; trombocitopenia con ausencia de radio, ADB: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE : No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica.

Tabla 5. Reporte de Biometría Hemática de pacientes con SHFM

	TAR (n=1)	NCG (n=2)	NE (n=24)	SAH (n=3)
Antecedente de Anemia	0(0)	1(50)	17(71)	0(0)
Severidad de la Anemia				
Leve	0(0)	0(0)	2(8)	0(0)
Moderada	0(0)	0(0)	6(25)	0(0)
Severa	0(0)	0(0)	1(4)	0(0)
Peligroso para la vida	0(0)	1(50)	8(33)	0(0)
Tipo de anemia				
Normocítica	0(0)	0(0)	13(54)	0(0)
Macroscítica	0(0)	0(0)	2(8)	0(0)
Microscítica	0(0)	1(50)	2(8)	0(0)
Hb (g/dL)				
Hb valor mínimo	11.3(11.3-13.4)	5.8(5.8-11)	4.4(5.6-10.85)	10.3(13-15.05)
Hb valor máximo	13.4(11.3-13.4)	13.8(13.2-13.8)	18.1(13-15.05)	17.9(14.10-17.9)
Leucocitos x10 9/L				
Leucocitos valor mínimo	5.7(6)	1.7(1.7-4.6)	0.1(.97-5.725)	5.5(5.5-8.2)
Leucocitos valor máximo	15.4(15)	11.6(6.8-11.6)	29,300(7.825-16.6)	12.5(8.2-12.5)
Antecedente de Leucopenia	0(0)	2(100)	16(67)	0(0)
Neutrófilos x10 9/L				
Neutrófilos valor mínimo	1(1)	0.1(0.1-0.5)	0.01(0.125-2.05)	2.1(2.1-4.3)
Neutrófilos valor máximo	5.5(6)	5(2.1-5)	25.9(4.75-11.38)	7(4.3-7)
Antecedente de Neutropenia	1(100)	2(100)	17(71)	0(0)
Plaquetas x10 9/L				
Plaquetas valor mínimo	(180000-180,000-554,000)	51,000(51,000-338,000)	1,000(8,000-91,500)	147,000(147,000-344,000)
Plaquetas valor máximo	(180000-554,000-554,000)	(346,000-338,000-619,000)	766,000(94,500-451,750)	439,000(300,000-439,000)
Antecedente de alteración plaquetaria	1(100)	1(50)	22(92)	0(0)
Trombocitopenia	0(0)	1(50)	20(83)	0(0)
Trombocitosis	1(100)	1(50)	6(25)	0(0)

Tabla 5. Reporte de Biometría Hemática de pacientes con SHFM. Los valores son media o mediana según corresponda así como el rango intercuartílico [Q1-Q3], (DE) o porcentaje (%). Hb: Hemoglobina. DC: Disqueratosis Congénita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR; trombocitopenia con ausencia de radio, ADB: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE : No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica.

Los pacientes que contaban con aspirado o biopsia de médula ósea en general fue el 41%, (21/49), siendo el grupo con más pacientes a los que se les realizó dicho procedimiento, el grupo de los no específicos 54%, (13/24), lo cual puede deberse a que a que el 33% de los pacientes presentaban pancitopenia al momento del diagnóstico (**Figura 9A**). La hipoplasia de médula ósea fue lo más frecuentemente reportado en los grupos donde el procedimiento se realizó y se obtuvo una muestra suficiente para ser analizada, DC 66% (2/3), SSD 100% (1/1), ADB 100% (2/2) y NE 66% (8/12) (**Figura 9B**) .

Figura 9. Estudio y análisis de Médula Ósea (MO) en pacientes con SHFM.

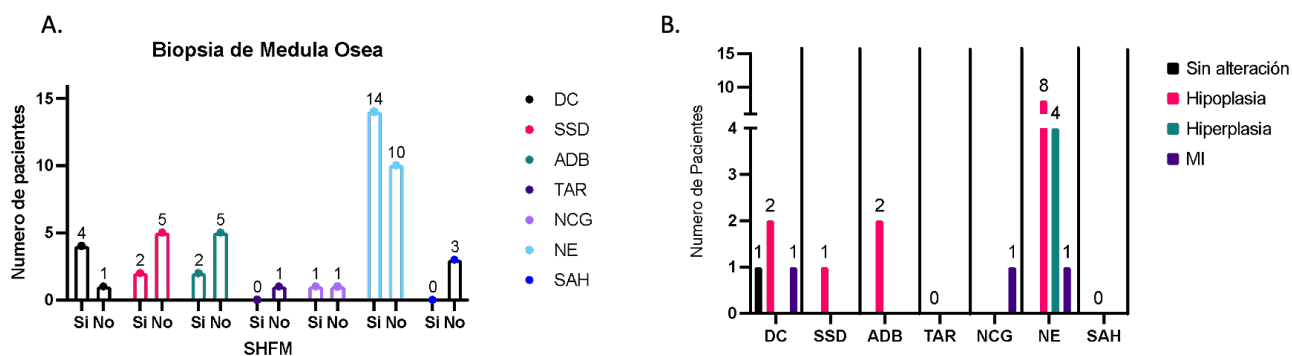


Figura 9. Estudio y análisis de Médula Ósea (MO) en pacientes con SHFM. A. Estudio de MO por grupo de SHFM. B. Reporte de análisis de MO. MI: Muestra insuficiente. DC: Disqueratosis Congénita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR; trombocitopenia con ausencia de radio, ADB: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE : No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica.

La anemia aplásica se presentó en el 40% (2/5) de los pacientes con DC, 14% (1/7) de los pacientes con SSD, 43% (3/7) de los pacientes con ADB y 38% (9/24) de los pacientes del grupo NE (**Tabla 6**). Solamente 3 pacientes, 13%, del grupo NE presentaron SMD. Los grupos de DC, SSD, ADB y NE contaban con mínimo 1 paciente (2-11 rango) de cada grupo con falla medular. Solamente 1 paciente de la cohorte hasta este momento presentaba leucemia (LMA) y otro paciente presentó tumor sólido, carcinoma mucoepidermoide de bajo grado, ambos pertenecen al grupo NE. Solamente a 3 pacientes se les había realizado un trasplante de médula ósea, 1 del grupo ADB y 2 del grupo NE, **Tabla 6**.

Tabla 6. Alteraciones Hematológicas en pacientes con SHFM

	DC (n=5)	SSD (n=7)	ABD (n=7)	TAR (n=1)	NCG (n=2)	NE (n=24)	SAH (n=3)
Anemia Aplásica	2 (40)	1 (14)	3 (43)	0 (0)	0 (0)	9 (38)	0 (0)
Severidad de la Anemia Aplásica							
No severa	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Severa	1 (20)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	4 (17)	0 (0)
Muy Severa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
No reportada	0 (0)	1 (14)	2 (29)	0 (0)	0 (0)	3 (13)	0 (0)
SMD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (13)	0 (0)
Falla Medular	2 (40)	2 (29)	3 (43)	0 (0)	0 (0)	11 (46)	0 (0)
Leucemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Transplante de MO	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
Antecedente de Quimioterapia	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	5 (21)	0 (0)
Antecedente de un tumor sólido*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)

Tabla 6. Alteraciones Hematológicas en pacientes con SHFM. Los valores son media o mediana según corresponda así como el rango intercuartílico [Q1-Q3], (DE) o porcentaje (%). *1 paciente del grupo NE, diagnosticado de carcinoma Mucoepidermoide de bajo Grado a los 7 años. DC: Disqueratosis Congénita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR; trombocitopenia con ausencia de radio, ABD: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE : No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica.

c. Manifestaciones Extra-Hematológicas

Fenotipo Facial

Las características extra hematológicas craneofaciales, valoradas en la cohorte, se muestran por grupo específico en la Tabla 7. Más del 67% de los pacientes de cada grupo presentaban al menos 1 alteración craneofacial (dismorfia menor). Como cohorte en general la mayoría 88% (43/49) no tenía alteraciones en el cráneo.

A continuación se mencionan las alteraciones craneofaciales no consignadas en la Tabla

7:

Tabla 7. Variables fenotípicas de piel y tegumentos además de craneofaciales.

	TOTAL (n=49)	DC (n=5)	SSD (n=7)	ABD (n=7)	TAR (n=1)	NCG (n=2)	NE (n=24)	NHM (n=3)
Piel y Tegumentos								
Alteración en piel y tegumentos	24 (49)	5 (100)	3 (43)	4 (57)	1 (100)	0 (0)	10 (42)	1 (33)
Hiperpigmentación generalizada	4 (8)	3 (60)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Hipopigmentación generalizada	2 (4)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Manchas café con leche	4 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	3 (13)	0 (0)
Máculas hiperpigmentada	9 (18)	5 (100)	1 (14)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
Máculas hipopigmentada	6 (12)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	5 (21)	0 (0)
Hemangioma capilar	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Uñas distróficas	5 (10)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Otras alteraciones dermatológicas*	12 (24)	3 (60)	3 (43)	2 (29)	0 (0)	0 (0)	3 (13)	1 (33)
Craneofaciales								
Alteración craneofaciales	42 (86)	4 (80)	5 (71)	7 (100)	1 (100)	2 (100)	21 (88)	2 (67)
Alteración de cráneo	6 (12)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	4 (17)	0 (0)
Normocefalia	43 (88)	5 (100)	6 (86)	7 (100)	1 (100)	1 (50)	20 (83)	3 (100)
Braquicefalia	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Dolicocefalia	3 (6)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
Plagiocefalia	2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (4)	0 (0)
Cara triangular	4 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	3 (13)	0 (0)
Prominencia frontal	5 (10)	1 (20)	0 (0)	1 (14)	1 (100)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
Punta nasal plana	4 (8)	1 (20)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
Punta nasal bulbosa	17 (35)	0 (0)	2 (29)	3 (43)	0 (0)	1 (50)	11 (46)	0 (0)
Ojos pequeños	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fisuras palpebrales horizontales	37 (76)	4 (80)	6 (86)	5 (71)	1 (100)	2 (100)	16 (67)	3 (100)
Fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba	5 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (21)	0 (0)
Fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo	3 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (29)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Epicanto	9 (18)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (29)	1 (33)
Proptosis	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)
Hipertelorismo	6 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	5 (21)	0 (0)
Hipotelorismo	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Ptoxis	3 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Estrabismo	2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
Pestañas escasas	5 (10)	0 (0)	1 (14)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	3 (13)	0 (0)
Paladar alto	12 (24)	3 (60)	0 (0)	3 (43)	0 (0)	1 (50)	4 (17)	1 (33)
Labio/Paladar hendido	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leucoplaquia	4 (8)	4 (80)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Micrognatia	1 (2)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Retrognatia	3 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (33)
Pabellones auriculares de baja implantación	2 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Anotia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pabellones displásicos	4 (8)	0 (0)	1 (14)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
Apéndice auricular	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Foseta auricular	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Otras alteraciones craneofaciales*	29 (59)	4 (80)	4 (57)	5 (71)	1 (100)	0 (0)	13 (54)	2 (67)

Tabla 7. Variables fenotípicas de piel y tegumentos además de craneofaciales. Los valores son media o mediana según corresponda, (DE) o porcentaje (%). DC: Disqueratosis Congénita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR; trombocitopenia con ausencia de radio, ADB: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE : No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica. *Especificadas en el texto.

En el grupo de DC, cada uno de los 4 pacientes presentaron, hiperpigmentación de pabellones auriculares, hiperqueratosis en párpados además de agenesia de canalículos superior e inferior derechos, agenesia de lagrimales e inserción de línea capilar anterior alta, de manera individual. Los 4 pacientes del grupo SSD con una alteración craneofacial no específica, 2 presentaron frente corta, con datos de cejas con tendencia a la sinofris o hipertrichosis frontal además de este último con inserción de la línea capilar anterior y posterior baja. Los pacientes restantes, uno presentó el puente nasal deprimido y otro úvula bífida.

Los pacientes del grupo ADB, presentaron úvula bífida, hipoplasia medio facial, puente nasal levemente deprimido, prognatismo y frente estrecha. El paciente de TAR, presentó

epiblefaron de párpado inferior y los 2 pacientes del grupo de SAH presentaron úvula bífida y el otro mentón triangular, respectivamente.

Los pacientes del grupo NE, presentaron las siguientes características:

- Inserción capilar anterior alta y cejas arqueada
- Prognatismo
- Cara alargada, sinofris e hipoplasia malar
- 4 pacientes presentaron alteración nasal (narinas antevertidas, puente nasal plano y filtrum ancho y poco marcado)
- 2 pacientes presentaron alteración de refracción (ambliopía o astigmatismo)
- Hemorragia subhialoidea y subretinianas
- Hipoplasia de antihelix
- 2 pacientes alteración en paladar (úvula bífida o paladar ojival)

Piel y Tegumentos

Los pacientes del grupo de NCG no presentaron ninguna alteración en piel y tegumentos. De las manifestaciones en piel y tegumentos específicas, no especificadas en la Tabla 7., 3 pacientes del grupo DC presentaron de manera individual, áreas de atrofia en hemicuerpo izquierdo respetando la línea media, telangiectasias, xerosis y prurito con presencia de una escama fina blanquecina no adherente oleosa en cuero cabelludo, el segundo paciente presentó eritema de párpados, y cavidad oral con atrofia de papilas, y el tercer paciente telangiectasias más una dermatosis en zona perioral constituida por eritema y pápulas milimétricas. Los 3 pacientes del grupo de SSD, presentaron xerosis además de placas escoriadas con presencia de pápulas y nódulos hiperpigmentadas en región abdominal y lumbar, dermatitis seborreica en piel cabelluda y otro un nódulo subcutáneo mal definido en el miembro inferior izquierdo en la parte externa de la pierna. 2 pacientes de ADB

presentaron xerosis generalizada además de enfermedad de injerto contra huésped (EICH), el otro paciente presentaba cicatrices hipopigmentadas atróficas lineales en muslos cara anterior (estrías albas). Los 3 pacientes del grupo NE, presentaron cada uno múltiples hematomas, otro xerosis generalizada y el tercero acropaquia en orfejos de ambas manos. El paciente del grupo SAH, presenta acantosis nigricans. Solamente los pacientes del grupo de DC, presentaron uñas distróficas.

Alteraciones del desarrollo

Las características evaluadas en esta cohorte y por grupo específico se muestran en la Tabla 8 y 9. La discapacidad intelectual/ retraso global del neurodesarrollo (RGND) se reportó en 28% (14/49) y dentro de las otras alteraciones cognitivas reportadas, 1 paciente del grupo SSD presentó alteración en el aprendizaje, y 4 pacientes retraso en el lenguaje uno del grupo SSD y el resto del grupo NE, 28% (14/49) fueron evaluados por neurología y solamente 1 paciente contaba con una valoración de coeficiente intelectual. En general 18% (9/49) de la cohorte presentaba crisis epilépticas, los cuales eran de los grupos de SSD, 43% (3/7), NE 21% (5/21), SAH 33% (1/3). Se realizó estudio de imagen cerebral al 28% (14/49) de los pacientes, 8 RMN cerebral y 6 TC cerebral, reportando una alteración en (10/49; 20.4 %) de los pacientes que pertenecían al grupo DC, NCG, NE, y SAH especificando el número de pacientes en la **Tabla 9**.

Dentro de las alteraciones de importancia en la imagen cerebral del paciente del grupo de DC se reportó la presencia de cavum septum pellucidum y prominencia de la cisterna magna. Los pacientes del grupo de NCG, ambos presentaron atrofia cerebral y el segundo además presentó giros y circunvoluciones de amplitud incrementada con discreta dilatación del sistema ventricular supratentorial.

Entre los pacientes del grupo NE, 2 presentaron quistes del lóbulo temporal, uno bilateral y otro unilateral, considerados variantes sin repercusión clínica, además en último se reportó lesión quística del conducto nasolagrimal derecha. En los demás pacientes se reportó alteración de la sustancia blanca y gris del SNC con disminución de la amplitud del sistema ventricular de los ventrículos laterales, displasia cortical periventricular derecha, hiperintensidades de globos pálidos y leucomalacia periventricular leve con pequeña zona de encefalomalacia corticosubcortical en hemisferios cerebelo izquierdo.

En el grupo SAH en 1 paciente (33%) se observó paquigiria frontal derecha y aracnoidocele selar.

Tabla 8. Características clínicas por aparatos y sistemas de los pacientes.

	DC (n=5)	SSD (n=7)	ABD (n=7)	TAR (n=1)	NCG (n=2)	NE (n=24)	SAH (n=3)
Alteración del SNC							
DI/RGND	0 (0)	1 (14)	2 (29)	1 (100)	2 (100)	6 (25)	2 (67)
Epilepsia	0 (0)	3 (43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (21)	1 (33)
Otras alteraciones cognitivas*	0 (0)	2 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (13)	0 (0)
Valorado por el servicio de Neurología	1 (20)	3 (43)	2 (29)	0 (0)	2 (100)	5 (21)	1 (33)
Alteración Torácica *	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (33)
Alteración Pulmonar	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	5 (21)	0 (0)
Valorado por el servicio de Neumología	2 (40)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	2 (8)	0 (0)
Alteración gastrointestinal							
Atresia Esofágica *	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Estenosis Esofágica	2 (40)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Atresia Duodenal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Malformación anorrectal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Insuficiencia pancreática exocrina	0 (0)	3 (43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (33)
Síndrome malabsortivo	1 (20)	5 (71)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Otra alteración gastrointestinal*	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (13)	1 (33)
Valorado por el servicio de gastroenterología	4 (80)	5 (71)	3 (43)	0 (0)	1 (50)	9 (38)	3 (100)

Tabla 8. Características clínicas por aparatos y sistemas de los pacientes. Los valores son media o mediana según corresponda así como el rango intercuartílico [Q1-Q3], (DE) o porcentaje (%). *Especificadas en el texto. SNC: Sistema Nervioso Central, DI: Discapacidad intelectual, RGND: Retraso global en el neurodesarrollo, DC: Disqueratosis Congénita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR; trombocitopenia con ausencia de radio, ADB: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE : No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica.

Dentro de las manifestaciones específicas reportadas se evaluaron de manera clínica y por estudio radiológico la caja torácica, donde solamente 2 pacientes (4%) presentaron una alteración a este nivel del grupo SAH y NE. Dentro de las gastrointestinales, 1 paciente presentó atresia esofágica, tipo III o tipo C, atresia esofágica distal con presencia de fístula traqueo esofágica distal, el paciente pertenecía al grupo NE.

El grupo que presentó con mayor frecuencia insuficiencia pancreática fue el SSD en el 43% (3/7) seguido por el grupo SAH 33% (1/3). El grupo de SSD además presentó síndrome malabsortivo en el 71% (5/7). Otras manifestaciones gastrointestinales se especifican en la Tabla 8, como la valoración multidisciplinaria por servicios específicos.

Tabla 9. Estudios de gabinete y reporte de alteración en pacientes con SHFM

	DC (n=5)	SSD (n=7)	ABD (n=7)	TAR (n=1)	NCG (n=2)	NE (n=24)	SAH (n=3)
Estudio de Imagen Cerebral	2 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	9 (38)	2 (67)
Tipo de imagen cerebral							
RMN Cerebral	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	5 (21)	1 (33)
TC Cerebral	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (17)	1 (33)
Alteración estructural de SNC	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	7 (29)	1 (33)
Radiografías de Columna	0 (0)	2 (29)	2 (29)	1 (100)	0 (0)	13 (54)	2 (67)
Alteración vertebral	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	3 (13)	1 (33)
Estudio de Imagen Pulmonar	2 (40)	1 (14)	2 (29)	0 (0)	1 (50)	7 (29)	1 (33)
Fibrosis pulmonar	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Pruebas de función pulmonar	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ECOTT	3 (60)	1 (14)	3 (43)	1 (100)	1 (50)	10 (42)	2 (67)
Alteración cardiovascular*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (50)	4 (17)	1 (33)
Valorado por el servicio de cardiología	4 (80)	5 (71)	3 (43)	0 (0)	0 (0)	8 (33)	2 (67)
US abdominal	2 (40)	4 (57)	2 (29)	0 (0)	0 (0)	6 (25)	1 (33)
US abdominal alterado	1 (20)	4 (57)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (13)	0 (0)
Hepatomegalia	0 (0)	3 (43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Esplenomegalia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
Alteración pancreática*	0 (0)	2 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Otra alteración hepática*	1 (20)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
Otra alteración del bazo*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
US renal	3 (60)	5 (71)	3 (43)	0 (0)	0 (0)	3 (13)	7 (233)
US renal alterado	1 (20)	3 (43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (25)	1 (33)

Tabla 9. Estudios de gabinete y reporte de alteración en pacientes con SHFM. Los valores son media o mediana según corresponda así como el rango intercuartílico [Q1-Q3], (DE) o porcentaje (%). RMN: Resonancia Magnética Nuclear, TC: Tomografía Computarizada, SNC: Sistema nervioso central, ECOTT: Ecocardiograma Transtorácico, US: Ultrasonido. DC: Disqueratosis Congénita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR; trombocitopenia con ausencia de radio, ABD: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE : No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica. *Especificado en el texto.

Como parte del seguimiento integral se solicitaron radiografías de columna, valoración pulmonar por imagen, ecocardiograma transtorácico (ECOTT) y ultrasonido abdominal. Los pacientes con alteración vertebral pertenecían al grupo de ADB 14% (1/7), NE 13% (3/24), y SAH 33% (1/3). A nivel pulmonar el 44% (2/5) del grupo de DC contaban con una valoración por imagen, el resto de los grupos en menor proporción (**Tabla 9**). Ninguno de los pacientes con DC contaba con pruebas de función pulmonar.

La valoración cardiovascular por ECOTT se realizó en el 42% de los pacientes (21/49). El 14% (7/49) de la cohorte presentaba una alteración cardiovascular. 3 pacientes presentaron

alteración en la migración del tejido ectomesenquimal presentando como consecuencia malformaciones conotruncales y/o del arco aórtico 1 del grupo SAH y 2 del grupo NE. 3 pacientes presentaron defectos en el flujo de salida intracardiacos, lo cuales representan defectos septales con malformaciones obstructivas, estos fueron del grupo TAR y 2 del grupo NE y 1 paciente presentó alteración en la programación normal de la apoptosis, lo cual les generó valvulopatías y defectos septales, paciente del grupo NCG.

Las alteraciones observadas en el estudio de ultrasonido abdominal se describen en la Tabla 9. Se observaron alteraciones pancreáticas en el 29% de los pacientes del grupo SSD, y corresponden a una probable lipomatosis pancreática con ecogenicidad aumentada y en otro paciente esteatosis pancreática severa con incremento difuso del tamaño del páncreas. El paciente del grupo NE, presentaba un páncreas con pérdida de la morfología habitual con bordes mal definidos.

Dentro de las alteraciones hepáticas, 2 pacientes del grupo NE, presentaron cada uno, incremento difuso en la ecogenicidad y el otro datos de hepatitis crónica. Los otros 2 pacientes pertenecían al grupo de DC y SSD, presentaron, aumento en la ecogenicidad generalizada con venas suprahepáticas comprimidas sin datos de hipertensión portal asociado a esteatosis hepática severa más adenomegalias mesentéricas y colecciones residuales en lóbulo derecho, respectivamente. Solo 1 paciente presentó otra alteración en el bazo aparte, la cual fue hematomas esplénicos y pertenecía al grupo NE.

Las alteraciones óseas y en las extremidades observadas de manera clínica y/o radiológica se describen en la Tabla 10.

Tabla 10. Alteraciones óseas y de las extremidades

	DC (n=5)	SSD (n=7)	ABD (n=7)	TAR (n=1)	NCG (n=2)	NE (n=24)	SAH (n=3)
Radiografías de Extremidades	0 (0)	4 (57)	3 (43)	1 (100)	1 (50)	9 (38)	2 (67)
Polidactilia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (33)
preaxial	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (33)
postaxial	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alteración de pulgar	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
Alteración del eje radial	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	4 (17)	0 (0)
Otra alteración de las extremidades superiores*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	2 (8)	0 (0)
Luxación o displasia de cadera	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PEVAC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Genu valgo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Genu varo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pie plano	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Otra alteración de las extremidades inferiores*	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (33)

Tabla 10. Alteraciones óseas y de las extremidades. Los valores son media o mediana según corresponda así como el rango intercuartílico [Q1-Q3], (DE) o porcentaje (%). PEVAC: Pie equino varo aducto congénito. DC: Disqueratosis Congénita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR; trombocitopenia con ausencia de radio, ABD: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE : No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica. *Especificado en el texto.

En la categoría “otras alteraciones de las extremidades superiores” 3 pacientes 6% (3/49), 2 del grupo NE y 1 del grupo NCG presentaron braquidactilia, falanges distales en las manos cónicas además de falanges medias cortas y anchas y el paciente con NCG presentó pligüe palmar transversal único, respectivamente. Dentro de las otras alteraciones de las extremidades inferiores, solo 3 pacientes, presentaron alteraciones cada uno pertenecía al grupo de SSD, NE y SAH. El paciente del grupo de SSD, presentó alteración a nivel de tibia y peroné presentándose en forma de S con líneas de park en metáfisis con desmineralización ósea fina generalizada. El paciente del grupo NE, presentaba contractura en flexión en ambas extremidades pélvicas y el del grupo SAH, desviación del pulgar bilateral.

10.5 Fenotipo de acuerdo a triadas y cuadros clínicos sospechosos de un SHFM

VACTERL-H. La asociación positiva se establece cuando los pacientes presentan tres o más de las 8 características del acrónimo. Solamente 1 paciente del grupo NE, (4%), presentaba 3 o más características. Analizando los componentes individuales del acrónimo ≤ 2 características, se encontró que los pacientes del grupo SAH presentaban 2 de las características en el 100% (3/3) al igual que el paciente del grupo TAR, seguido por el 60% (3/5) de los pacientes de DC, 57% (4/7) del grupo SSD, 50% (1/2) del grupo NCG, 43% (3/7) del grupo ADB y 33% (8/24) del grupo NE (**Tabla 11**).

PHENOS. El tener ≥ 4 características de este acrónimo se reportó en 3 pacientes, los pacientes pertenecían al grupo de DC, ADB y NE, presentándose en el 20%, 14% y 4%, respectivamente. En mayor proporción presentaban de 1 a 3 características del acrónimo PHENOS el resto de los pacientes (**Tabla 11**).

Triada mucocutánea de DC. La triada mucocutánea clásica se caracteriza por 1) pigmentación reticular en piel, 2) displasia ungueal y 3) leucoplaquia oral, los pacientes del grupo de DC que presentaron 3/3 criterios fueron el 80% (4/5), el 20% (1/5) presentaba 2/3 criterios (**Tabla 11**).

Probable SHFM.

Tomando en cuenta el resto de los SHFM sospechados en la cohorte, se consideró un probable SHFM, si presentaban 2 o mas de las caracteritcias reportadas en el 50% o mas de cada SHFM especifico.

Un probable SSD se establecio si cumplan con disfunción pancreática exocrina, síndrome de malabsorción, talla baja, condrodisplasia, alteración torácica, cardiopatía, malformacion

otológicas y hepatomegalia además de alteración hematológica. Para considerarse probable se tenían que cumplir con ≥ 3 de las características mencionadas. Del grupo de SSD 43% (3/7) presentaban tres o más características y 1 paciente del grupo NE, 4%, cumplía con los criterios para considerarse probable SSD.

Una probable ADB se asoció al presentar, talla baja, microcefalia, dismorfias faciales menores, alteraciones en cuello, malformaciones en extremidades superiores, cardiopatía y malformaciones genitourinarias, al igual en un contexto de alteración hematológica. Se considera como probable cuando los pacientes presentan ≥ 3 características. Del grupo de ADB, 29% (2/7) presentaban 3 o más de las características asociadas. El 86% (6/7) de los pacientes del SSD presentaban igual 3 o más características como el 20%, 100% 50%, 38% y 33% de los grupos de DC, TAR, NCG, NE y SAH, respectivamente.

Probable TAR, se estableció si presentaban ≥ 2 características, alteración en extremidades, agenesia radial, cardiopatía y/o alteración renal, además de trombocitopenia. Del grupo TAR, ningún paciente cumplía con dos o más de las características asociadas pero del grupo NE 8% (2/24) si lo cumplían.

Se consideró una probable NCG, cuando presentaban ≥ 2 características, talla baja, cardiopatía y alteración urogenital, además de neutropenia. Del grupo de NCG el 50% (1/2) de los pacientes presentaban dos o más características.

El resto de la descripción específica por grupo se menciona en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Asociaciones, triadas y cuadros clínicos sospechosos de un SHFM

	DC (n=5)	SSD (n=7)	ABD (n=7)	TAR (n=1)	NCG (n=2)	NE (n=24)	SAH (n=3)
VACTERL-H ≥3 criterios	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
VACTERL-H 1-2 criterios	3 (60)	4 (57)	3 (43)	1 (100)	1 (50)	8 (33)	3 (100)
PHENOS ≥4 criterios	1 (20)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
PHENOS 1-3 criterios	3 (60)	6 (86)	4 (57)	1 (100)	2 (100)	19 (79)	3 (100)
Triada de DC							
Triada completa 3/3	4 (80)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Triada incompleta 2/3	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Triada incompleta 1/3	0 (0)	1 (14)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
Probable SSD	0 (0)	3 (43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Probable ABD	1 (20)	6 (86)	2 (29)	1 (100)	1 (50)	9 (38)	1 (33)
Probable TAR	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
Probable NCG	1 (20)	4 (57)	0 (0)	1 (100)	1 (50)	2 (8)	0 (0)

Tabla 11. Asociaciones, triadas y cuadros clínicos sospechosos de un SHFM. Los valores son media o mediana según corresponda así como el rango intercuartílico [Q1-Q3], (DE) o porcentaje (%). VACTERL-H representado por malformaciones (vértebras, ano, corazón, tráquea, esófago, riñones, extremidades (del inglés limbs) e hidrocefalia) y PHENOS representado por malformaciones (pigmentación, microcefalia (del inglés small head), ojos pequeños de (del inglés small eyes), neurológico (no hidrocefalia), otológico, y talla baja (del inglés Short stature). Triada de DC (displasia ungueal, cambios en la pigmentación cutánea y leucoplasia). Probable SSD ≥3 características asociadas (disfunción pancreática exocrina, síndrome de malabsorción, talla baja, condrodisplasia, alteración torácica, cardiopatía, malformación otológica y hepatomegalia). Probable ABD ≥3 características asociadas (talla baja, microcefalia, dismorfias faciales menores, alteraciones en cuello, malformaciones en extremidades superiores, cardiopatía y malformaciones genitourinarias). Probable TAR ≥2 características asociadas (alteración en extremidades, agenesia radial, cardiopatía y alteración renal) además de trombocitopenia. Probable NCG ≥2 características asociadas (talla baja, cardiopatía y alteración urogenital) además de neutropenia. DC: Disqueratosis Congenita, SSD: Síndrome de Shwachman- Diamond, TAR; trombocitopenia con ausencia de radio, ABD: Anemia de Diamond-Blackfan, NCG: neutropenia congénita grave, NE : No específico de un SHFM, SAH : Sin alteración hematológica.

DISCUSIÓN

Los SHFM son entidades clínicas en las que se observa pleiotropismo, con afectación de múltiples órganos y sistemas, compartiendo la afectación del sistema hematológico. Las cohortes de pacientes con SHFM que describen datos somatométricos al nacimiento son escasas y no existen cohortes de pacientes mexicanos que lo reporten. Los fenotipos asociados a la mayoría de los SHFM son heterogéneos, algo que se cumple en esta cohorte (2). La mayoría presenta una alteración hematológica en edad pediátrica, desde alteración en una línea celular hasta anemia aplásica, SMD o LMA (3). Las manifestaciones extra hematológicas suelen asociarse a malformaciones congénitas o dismorfias menores (3).

Todos los modos de herencia se observan en lo SHFM, por ejemplo, la DC presenta herencia autosómica dominante, recesiva y ligada al cromosoma X; el SSD herencia autosómica recesiva y dominante; y la ADB herencia autosómica dominante y ligada al X. Por lo que podríamos observar hermanos afectados y esto nos haría sospechar de una herencia autosómica recesiva o ligada al cromosoma X, en caso de que estos sean varones, y así orientar el diagnóstico por la similitud en algunos de los SHFM. Como ejemplo en la cohorte se cuentan con 2 grupos de hermanos, 1 par de varones del grupo de DC y 2 hermanos de géneros distintos en el grupo de SSD, como se observa en la genealogía **(Figura 10)**.

Es de suma importancia realizar estudios de extensión familiar ya que con la genotipificación en trío, se podrá identificar algún otro familiar en riesgo y se podrá establecer si se trata de una entidad *de novo*, una mutación heredada de los padres o un

mosaico germinal, finalizando con un asesoramiento genético a la familia incluyendo al paciente.

Figura 10. Árbol genealógico de pacientes con SHFM.

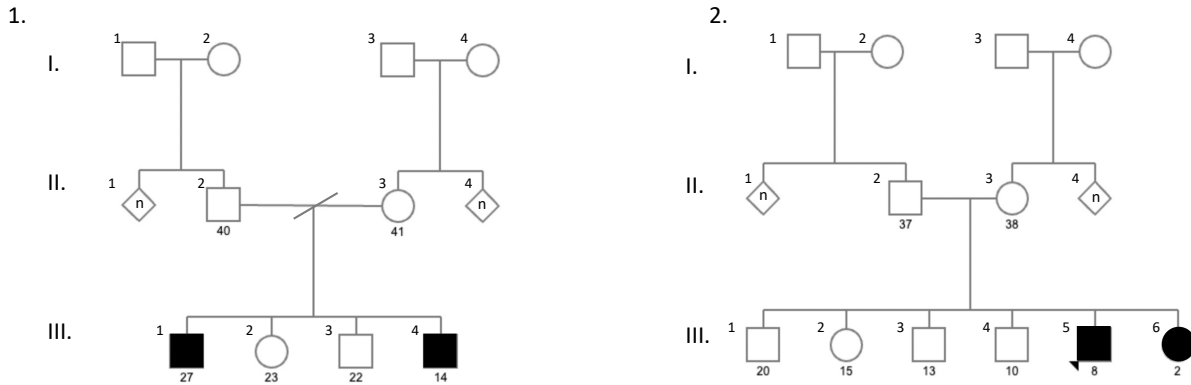


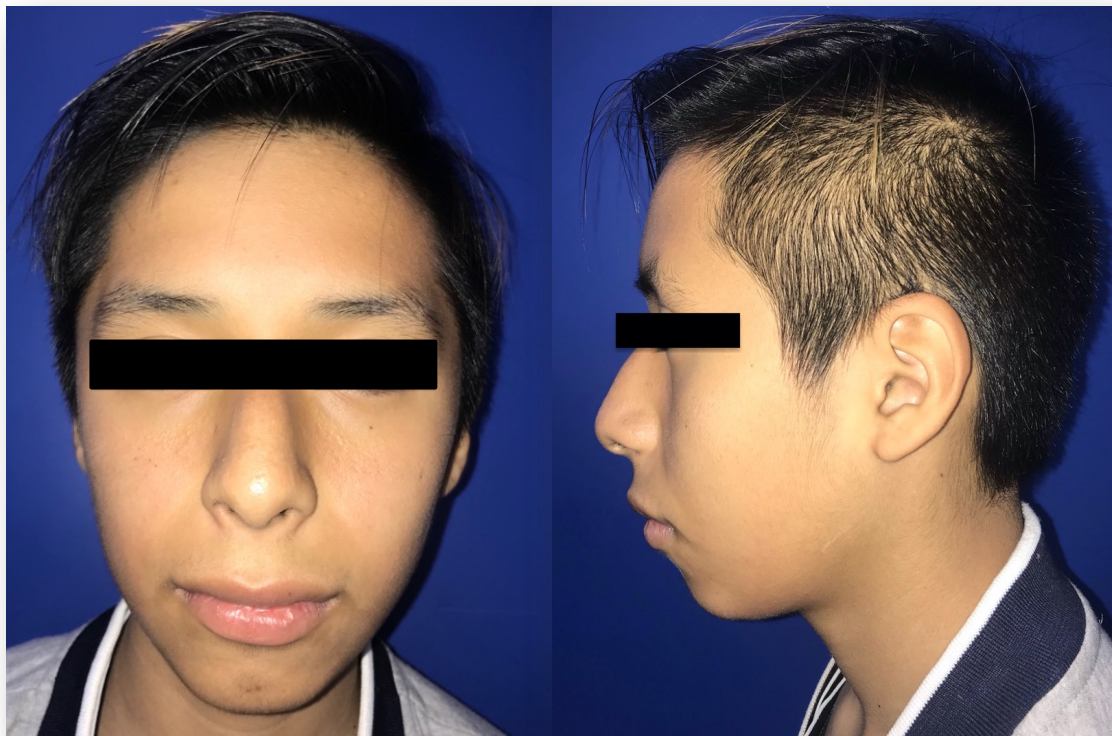
Figura 10. Árbol genealógico de pacientes con SHFM. Se muestran 2 árboles genealógicos de pacientes con sospecha de SHFM. 1. DC: Disqueratosis Congénita; 2. SSD: Síndrome de Shwachman-Diamond. Los miembros de la familia afectados se indican con círculos sólidos (niñas) y cuadrados (niños).

Este estudio estableció como objetivo, detallar las características extra hematológicas que al asociarse con una alteración hematológica podrían sugerir el diagnóstico de un SHFM y permitir así que de manera subsecuente se realice la confirmación molecular.

Las alteraciones craneofaciales en la mayoría de los SHFM no presentan un patrón específico, pero si se asocian a dismorfias menores no compartidas con la familia, como lo observado en nuestra cohorte, presentando del 67-100% mínimo 1 alteración cráneo facial por grupo (20, 22, 26, 38, 44). Como se observa en un paciente con estudio molecular confirmatorio para ADB, las dismorfias menores presentes pueden pasar desapercibidas y es necesaria la valoración de un genetista con experiencia en dismorfología ante un

paciente con alteración hematológica, ya que un fenotipo con dismorfias menores no compartidas, pueden orientar a un diagnóstico de SHFM (**Figura 11**).

Figura 11. Ejemplo de fenotipo de paciente con ADB.



* Previo consentimiento informado para uso de fotografías.

Figura 11. Ejemplo de fenotipo de paciente con ADB. Paciente masculino de 14 años de edad, con diagnóstico confirmatorio genético molecular de ABD, variante patogénica en *RPS19*, donde se puede observar, punta de nariz bulbosa, hipoplasia medio facial, filtrum ancho poco marcado y retrognatia. ADB: Anemia de Diamond-Blackfan.

En el grupo de DC el porcentaje de pacientes que cumplen la triada completa fue del 80% (4 pacientes), que coincide con lo reportado en la literatura (23,26), lo cual a pesar de ser un grupo de pocos pacientes no disminuye la fuerza de la triada en cohortes pequeñas.

Dentro de las alteraciones hematológicas y la edad de inicio de las alteraciones hematológicas, los pacientes del grupo DC, eran de una edad mayor a los demás SHFM lo cual concuerda con lo descrito (27). Siendo la insuficiencia pancreática exócrina y la

neutropenia datos pivote asociados al SSD, solo el 43% (3 pacientes) del grupo de SSD se presentaron con esas características (26). En nuestra cohorte predominaron datos de síndrome malabsortivo en el 71% (5 pacientes), lo cual podría ser un dato inicial de la insuficiencia pancreática, por lo que el seguimiento laboratorial para el diagnóstico de insuficiencia pancreática es esencial mínimo en este grupo de pacientes, ya que existe manejo enzimático para el manejo de los síntomas (23) . La alteración hematológica dentro del grupo de SSD se presentó con una media de edad a los 2 años, 3 de los pacientes iniciaron con la alteración hematológica entre los 6-12 meses, como en la mayoría de los pacientes con SSD (23).

El grupo de ADB se considera uno de los SHFM más heterogéneos, todos los pacientes de dicho grupo presentaban mínimo 1 dismorfia menor cráneo-facial (20). Siendo la talla baja una de las características presentes en más del 50% de los pacientes, nosotros observamos talla baja solo en el 29% (2 pacientes) con ADB (20).

La alteración hematológica, suele presentarse, en menores de 1 año, principalmente por una anemia con requerimiento de transfusión (42). En nuestra cohorte el 85% (6 pacientes) iniciaron con la alteración hematológica dentro del primer año de vida. De los pacientes que contaban con estudio de médula ósea, el 100% (2 pacientes) presentó hipoplasia eritroide, algo altamente sugestivo de ADB (14).

Del grupo de NCG y TAR una limitante importante fue el número de pacientes en cada grupo, 2 y 1 respectivamente. La sospecha de ambos suele ser una de las más identificables ya que en el caso del síndrome de TAR, la agenesia bilateral de radio es algo sumamente llamativo desde el nacimiento, por lo que al observar en el paciente y establecer esta entidad como una causal, se solicitaron estudios de laboratorio pertinentes para

identificar la trombocitopenia la cual es fluctuante o así mismo el estudio genético molecular lo cual confirma la entidad (36). El síndrome de NCG a pesar de ser sospechado ante una neutropenia o múltiples cuadros infecciosos es un reto diagnóstico ya que al igual la neutropenia suele ser cíclica. (3).

El grupo más grande de esta cohorte fue el grupo NE, dado que el fenotipo de los pacientes con un SHFM es amplio, incluso en la mayoría de las veces puede hasta no ser sospechado en un gran proporción. En el caso de los pacientes del grupo NE, el contar con al menos una dismorfia menor o mayor, puede sugerir un SHFM.

Es importante mencionar que aún está pendiente en nuestro análisis, la confirmación de la variantes patogénicas, así como la secuenciación en trío (padres), necesario para identificar la variante del paciente, lo cual ayudaría a dilucidar con mayor precisión si se trata de una entidad de *novo* o heredada, y así brindar un asesoramiento genético más preciso a la familia. Los padres de los pacientes en nuestra cohorte actualmente se encuentran sanos, lo cual puede deberse a una penetrancia incompleta en los genes con herencia autosómica dominante y/o a ser portadores de heterocigotos de las variantes en los casos recesivos, lo cual aún está pendiente por determinar.

Una de las ventajas de la realización de este estudio es que se puede llegar a una propuesta con respecto al abordaje clínico y molecular que se da en los pacientes con sospecha de un SHFM. No todos los SHFM cuentan con criterios clínicos validados, sin embargo la Tabla 11, donde se proponen diversos criterios de acuerdo a las características clínicas presentes en más del 50% de los pacientes con dicho síndrome, específicamente para el SSD, ADB, TAR y NCG, son de suma importancia ya que pueden llegar a ser validados si al confirmar el diagnóstico pertenecen al grupo sospechado. Estos criterios pueden orientar al clínico a

valorar la solicitud de un estudio genético molecular para descartar o confirmar si se trata de un SHFM y así seguir las recomendaciones establecidas. Lo ideal sería contar con un estudio genético molecular al momento de descartar entidades adquiridas ante un paciente con falla medular, ya que terapéuticas como el uso de andrógenos o TMO pueden mejorar el pronóstico de la enfermedad con vigilancia estrecha a órganos posiblemente afectados en el futuro, sin embargo, debido a los escasos recursos de la mayoría de nuestra población, sería imposible solicitar dicho estudio a todos los pacientes por lo que al cumplir con los criterios clínicos propuestos la tasa diagnóstica de los pacientes sería mayor, justificando la necesidad de realizar dicho estudio.

11. CONCLUSIÓN

Este es el primer estudio en la población mexicana que busca identificar pacientes con diagnóstico clínico, molecular o de sospecha de un SHFM. El establecimiento de una cohorte de este tipo, es de los pasos principales para poder conocer y detallar aspectos clínicos de dichos síndromes en la población mexicana. Siendo esta cohorte representativa de México al incluir pacientes de al menos 9 estados de la república.

Dentro de los datos clínicos, todos fueron relevantes para el diagnóstico y la confirmación molecular, lo cual será fundamental para poder delimitar diferencias clínicas entre ellos y/o mencionar algún otro dato clínico sobrelapante, ya que puede haber diferencias en el fenotipo de los pacientes dependiendo del genotipo.

Dentro de las manifestaciones hematológicas, no todos los pacientes de los diferentes grupos presentaban falla medular, SMD o LMA, lo que puede deberse a que aún la mayoría de los pacientes se encuentran en una etapa escolar o menor, siendo su seguimiento hematológico unos de los seguimientos más importantes.

Los SHFM son un grupo de enfermedades que representan un reto diagnóstico y que requieren de un seguimiento estrecho y oportuno con el fin de poder prevenir complicaciones no hematológicas asociadas, que pueden presentarse en la etapa adulta. Lo sumamente importante es realizar una sospecha diagnóstica al momento de que un paciente presente una alteración hematológica desde alteración en 1 sola línea celular, bicitopenia o pancitopenia agregando estas o no a alguna dismorfia menor o mayor.

Dependiendo de las manifestaciones presentes en el paciente y síndrome específico, siempre trabajando con un equipo multidisciplinario el papel del médico genetista es de igual importancia. Principalmente el médico genetista, apoyara en la elaboración de los estudios genéticos moleculares, identificación de casos *de novo* o heredados, para así poder genotipificar al paciente y llevar un control específico en caso de que exista una correlación genotipo-fenotipo y además podrá brindar un adecuado asesoramiento genético tanto para el paciente como para toda la familia, identificando alguno otro familiar en riesgo.

12. Bibliografía

1. Liesveld J. Bone marrow failure syndromes. *Best Practice and Research: Clinical Haematology* [Internet]. 2021;34(2):101288. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2021.101288>
2. Sakaguchi H, Yoshida N. Recent advances in hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *International Journal of Hematology* [Internet]. 2022;116(1):16–27. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03362-4>
3. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. Vol. 24, *Blood Reviews*. 2010. p. 101–22.
4. Moreno OM, Paredes AC, Suarez-Obando F, Rojas A. An update on Fanconi anemia: Clinical, cytogenetic and molecular approaches (review). *Biomedical Reports*. 2021;15(3):1–10.
5. Bao EL, Cheng AN, Sankaran VG. The genetics of human hematopoiesis and its disruption in disease. *EMBO Molecular Medicine*. 2019 Aug;11(8).
6. Kasper D FASHLDJLJHarrison. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 19 ed. Madrid: McGraw Hill; 2016.
7. Rodríguez A, Zhang K, Färkkilä A, Filiatrault J, Yang C, Velázquez M, et al. MYC Promotes Bone Marrow Stem Cell Dysfunction in Fanconi Anemia. *Cell Stem Cell*. 2021 Jan 7;28(1):33-47.e8.
8. Erlacher M, Strahm B. Missing Cells: Pathophysiology, Diagnosis, and Management of (Pan)Cytopenia in Childhood. Vol. 3, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2015.
9. Vlachos A, Lipton JM. Bone Marrow Failure. In: *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Elsevier; 2016. p. 102–33.
10. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*. 2016;172(2):187–207.
11. Peslak SA, Olson T, Babushok D v. *Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia*. Vol. 18, *Current Treatment Options in Oncology*. Springer New York LLC; 2017.
12. Miano M, Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *International Journal of Hematology*. 2015 Jun 11;101(6):527–35.
13. Colunga-Pedraza PR, Gomez-Cruz GB, Colunga-Pedraza JE, Ruiz-Argüelles GJ. Geographic Hematology: Some Observations in Mexico. Vol. 140, *Acta Haematologica*. S. Karger AG; 2018. p. 114–20.
14. Kallen ME, Dulau-Florea A, Wang W, Calvo KR. Acquired and germline predisposition to bone marrow failure: Diagnostic features and clinical implications [Internet]. Vol. 56,

- Seminars in Hematology. Elsevier Inc.; 2019. 69–82 p. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.05.016>
15. Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2020;95(11):1399–420.
 16. Bluteau O, Sebert M, Leblanc T, Peffault de Latour egis, Quentin S, Lainey E, et al. A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients [Internet]. Vol. 131. 2018. Available from: <http://www.medscape.org/journal/blood>;
 17. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Oct 1;383(14):1358–74. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1904794>
 18. Elghetany MT, Punia JN, Marcogliese AN. Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Biology and Diagnostic Clues. *Clinics in Laboratory Medicine* [Internet]. 2021;41(3):417–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cll.2021.04.014>
 19. Cook JR. Bone Marrow Failure Syndromes [Internet]. Third Edit. *Hematopathology: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology*. Elsevier Inc.; 2018. 167-183.e1 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47913-4.00005-7>
 20. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the national cancer institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica*. 2018 Jan 1;103(1):30–9.
 21. Velleuer E, Carlberg C. Impact of epigenetics on complications of fanconi anemia: The role of vitamin d-modulated immunity. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020.
 22. Alter BP, Giri N. Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2016;170(6):1520–4.
 23. Savage SA, Dufour C. Classical inherited bone marrow failure syndromes with high risk for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. Vol. 54, *Seminars in Hematology*. W.B. Saunders; 2017. p. 105–14.
 24. Steinberg-Shemer O, Goldberg TA, Yacobovich J, Levin C, Koren A, Revel-Vilk S, et al. Erratum: Characterization and genotype-phenotype correlation of patients with Fanconi anemia in a multi-ethnic population. *Haematologica*. 2020;105(7):1825–34.
 25. Fiesco-Roa MO, Giri N, McReynolds LJ, Best AF, Alter BP. Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. Vol. 37, *Blood Reviews*. Churchill Livingstone; 2019.
 26. Wegman-Ostrosky T, Savage SA. The genomics of inherited bone marrow failure: from mechanism to the clinic. Vol. 177, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 526–42.

27. Ayas M. Hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: A minireview. Vol. 10, Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy. King Faisal Specialist Hospital and Research Centre; 2017. p. 285–9.
28. AlSabbagh MM. Dyskeratosis congenita: a literature review. Vol. 18, JDDG - Journal of the German Society of Dermatology. Wiley-VCH Verlag; 2020. p. 943–67.
29. Kam MLW, Nguyen TTT, Ngeow JYY. Telomere biology disorders. *npj Genomic Medicine* [Internet]. 2021;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41525-021-00198-5>
30. Shomali W, Brar R. Late presentation of dyskeratosis congenita. Vol. 187, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 273.
31. Feurstein S, Adegunsoye A, Mojsilovic D, Vij R, West DePersia AH, Rajagopal PS, et al. Telomere biology disorder prevalence and phenotypes in adults with familial hematologic and/or pulmonary presentations. *Blood Advances*. 2020;4(19):4883–6.
32. Armanios MY, J-L Chen J, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Vanderbilt University School of Medicine, Nashville; the Veterans Affairs Medical Center [Internet]. Available from: www.nejm.org
33. Zhang MJ, Cao YX, Wu HY, Li HH. Brain imaging features of children with Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *Brain and Behavior*. 2021;11(5):1–6.
34. Niewisch MR, Giri N, McCreynolds LJ, Alsaggaf R, Bhala S, Alter BP, et al. Disease progression and clinical outcomes in telomere biology disorders [Internet]. Available from: <http://www.goldenhelix.com>
35. Calado RT, Regal JA, Kleiner DE, Schrupp DS, Peterson NR, Pons V, et al. A spectrum of severe familial liver disorders associate with telomerase mutations. *PLoS ONE*. 2009 Nov 20;4(11).
36. Tamary H, Alter BP. Current diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. Vol. 24, *Pediatric Hematology and Oncology*. 2007. p. 87–99.
37. Knight S, Vulliamy T, Coppelstone A, Gluckman E, Mason P, Dokal I. Dyskeratosis Congenita (DC) Registry: identification of new features of DC.
38. Nelson AS, Myers KC. Diagnosis, Treatment, and Molecular Pathology of Shwachman-Diamond Syndrome. Vol. 32, *Hematology/Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2018. p. 687–700.
39. Bezzerri V, Cipolli M. Shwachman-Diamond Syndrome: Molecular Mechanisms and Current Perspectives. *Molecular Diagnosis and Therapy* [Internet]. 2019;23(2):281–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40291-018-0368-2>
40. Aspesi A, Ellis SR. Rare ribosomopathies: insights into mechanisms of cancer. Vol. 19, *Nature Reviews Cancer*. Nature Publishing Group; 2019. p. 228–38.

41. Myers KC, Bolyard AA, Otto B, Wong TE, Jones AT, Harris RE, et al. Variable clinical presentation of shwachman-diamond syndrome: Update from the North American shwachman-diamond syndrome registry. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2014;164(4):866–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.11.039>
42. Bezzetti V, Api M, Allegri M, Fabrizzi B, Corey SJ, Cipolli M. Nonsense suppression therapy: New hypothesis for the treatment of inherited bone marrow failure syndromes. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–32.
43. Ulirsch JC, Verboon JM, Kazerounian S, Guo MH, Yuan D, Ludwig LS, et al. The Genetic Landscape of Diamond-Blackfan Anemia. *American Journal of Human Genetics*. 2018 Dec 6;103(6):930–47.
44. Hall JG. Thrombocytopenia with absent radius. Vol. 52, *Archives of disease in childhood*. 1977. p. 83.
45. Cowan J, Parikh T, Waghela R, Mora R. Thrombocytopenia with Absent Radii (TAR) Syndrome Without Significant Thrombocytopenia. *Cureus*. 2020;12(9):0–1.
46. Albers CA, Paul DS, Schulze H, Freson K, Stephens JC, Smethurst PA, et al. Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation in exon-junction complex subunit RBM8A causes TAR syndrome. *Nature Genetics*. 2012;44(4):435–9.
47. Albers CA, Newbury-Ecob R, Ouwehand WH, Ghevaert C. New insights into the genetic basis of TAR (thrombocytopenia-absent radii) syndrome. Vol. 23, *Current Opinion in Genetics and Development*. 2013. p. 316–23.
48. Alagbe OA, Alagbe AE, Onifade EO, Bello TO. Thrombocytopenia with absent radii (TAR) syndrome in a female neonate: A case report. *Pan African Medical Journal*. 2019;33.
49. Kankanarachi I, Rathuwithana RDAC, Vithana SR, Gunawardena TPJG. A case of Cows' milk allergy in the syndrome of thrombocytopenia with absent radius. *Journal of the Ruhunu Clinical Society*. 2018;23(1):35.