

## Síndromes de falla medular hereditarios: etiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento

### Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: etiology, pathophysiology, diagnosis, and management

Moisés Fiesco-Roa,<sup>1,2</sup> Angélica Monsivais-Orozco,<sup>3</sup> Alfredo Rodríguez,<sup>4</sup> Sara Frías,<sup>1,4</sup> Benilde García-de Teresa<sup>1</sup>

#### Resumen

Los síndromes de falla medular hereditarios son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas debidas a variantes patogénicas en genes relacionados con la hematopoyesis. Los estudios de análisis genómico han permitido delimitar, al menos, 13 síndromes de falla medular hereditarios debidamente caracterizados. El fenotipo de estas entidades es un espectro que va desde críptico, hasta padecimientos con un cuadro clínico muy evidente. Además, pueden cursar con manifestaciones extramedulares, como cáncer o alteraciones funcionales y del desarrollo. Este tipo de padecimientos requiere un alto índice de sospecha, que debe plantearse ante cualquier paciente con alteraciones en la hematopoyesis, incluso si no hay manifestaciones extramedulares o éstas no son evidentes. Los síndromes de falla medular hereditarios son enfermedades complejas cuyo proceso diagnóstico y tratamiento requiere de un equipo interdisciplinario de especialistas, como los que se encuentran en centros de atención de tercer nivel. En esta revisión se exponen las características etiológicas, fisiopatológicas, clínicas y paraclínicas de los principales síndromes de falla medular hereditarios.

**PALABRAS CLAVE:** Anemia de Diamond-Blackfan, Anemia de Fanconi, Disqueratosis congénita, Neutropenia congénita grave, Síndrome de Shwachman-Diamond, Trombocitopenia amegacariocítica congénita, Trombocitopenia con ausencia de radio.

#### Abstract

Inherited bone marrow failure syndromes (IBMFS) are a heterogeneous group of genetic diseases due to pathogenic variants in genes related to hematopoiesis. Genomic analysis techniques have delimited at least 13 well-characterized syndromes. The IBMFS are clinically heterogeneous, the phenotypic spectrum varies from cryptic features to patients with evident manifestations. Furthermore, patients can have extramedullary manifestations, such as cancer and/or functional and structural abnormalities. These diseases require a high index of suspicion and should be considered in any patient with alterations in hematopoiesis, even if extramedullary manifestations are not seen. The IBMFS are complex pathologies whose approach and management require an interdisciplinary team of specialists. This review gathers the etiology, pathophysiology, and phenotype of the main IBMFS.

**KEYWORDS:** Diamond-Blackfan anemia; Fanconi anemia; Dyskeratosis congenita; Severe congenital neutropenia; Shwachman-Diamond syndrome; Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia; Thrombocytopenia-absent radii.

<sup>1</sup> Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría, CDMX, México.

<sup>2</sup> Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, México.

<sup>3</sup> Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Pediatría, CDMX, México.

<sup>4</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas, Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, México.

<https://orcid.org/0000-0002-9378-1007>

**Recibido:** 22 de julio de 2020

**Aceptado:** 7 de abril de 2021

#### Correspondencia:

Benilde García-de Teresa  
[b.garciadeteresa@gmail.com](mailto:b.garciadeteresa@gmail.com)

**Este artículo debe citarse como:** Fiesco-Roa M, Monsivais-Orozco A, Rodríguez A, Frías S, García-de Teresa B. Síndromes de falla medular hereditarios: etiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Acta Pediatr Méx 2021; 42 (4): 192-207.

<https://doi.org/10.24245/apm.v42i4.6759>

## ANTECEDENTES

Los síndromes de falla medular se caracterizan por la coexistencia de: 1) alteraciones en la hematopoyesis; 2) citopenias que pueden evolucionar a pancitopenia; 3) riesgo aumentado de neoplasias.<sup>1</sup> Se clasifican en síndromes de falla medular adquiridos (85%) y hereditarios (15%).

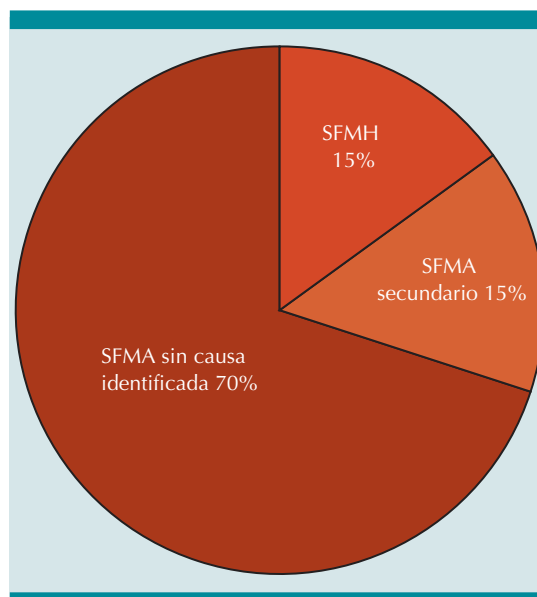
Determinar si un paciente tiene un síndrome de falla medular adquirido o hereditario es fundamental, pues de ello dependerán el tratamiento médico y los regímenes de acondicionamiento en caso de trasplante y seguimiento. Los síndromes de falla medular hereditarios se asocian con anomalías extramedulares, tienen un riesgo incrementado de neoplasias y requieren asesoramiento genético que incluya la búsqueda de otros familiares afectados.<sup>1-4</sup> (Figura 1) La discriminación entre un síndrome de falla medular hereditario y uno adquirido suele ser compleja y requiere un seguimiento exhaustivo y metódico. Para esto hace falta que la historia clínica reúna la mayor información posible, sobre todo de los antecedentes heredofamiliares que incluyan la consanguinidad o endogamia y personales patológicos de alteraciones hematológicas, anomalías del desarrollo y procesos oncológicos. También es indispensable la exploración física completa y dirigida a la búsqueda de las anomalías asociadas con un síndrome de falla medular hereditario. La hemoglobina fetal es un parámetro de laboratorio que se encuentra elevado en el 70% de los síndromes de falla medular hereditarios y apoya este diagnóstico.<sup>5</sup>

Los síndromes de falla medular hereditarios son enfermedades genéticas en las que existe una alteración de los mecanismos hematopoyéticos normales, debido a variantes patogénicas germinales que afectan la función de genes asociados con la hematopoyesis.<sup>3</sup> El espectro de presentación es vasto, puede ir desde pacientes con fenotipo críptico hasta aquellos con un cuadro clínico muy grave.<sup>6</sup> Las características hemato-

lógicas pueden manifestarse desde el periodo neonatal o iniciar hasta entrada la edad adulta.<sup>1,7</sup> Los estudios recientes demuestran que algunos síndromes de falla medular hereditarios pueden coexistir con falla medular y con pocos o ningún dato acompañante, una presentación que podría confundirse con un síndrome de falla medular adquirido. Por esto es importante que en todos los pacientes con falla medular se descarte una variedad de hereditario.<sup>8</sup>

### Características clínicas, paraclínicas y de clasificación de los síndromes de falla medular hereditarios

Gracias a los estudios de genotipificación, la cantidad de síndromes de falla medular here-



**Figura 1.** Clasificación de los síndromes de falla medular. Aproximadamente el 85% de las fallas medulares son adquiridas; en el 70% no logra identificarse una causa, aunque se presume un mecanismo inmune, mientras que en el 15% se identifica etiología infecciosa o por intoxicación (secundarias). En el 15% restante logra identificarse una causa hereditaria. Abreviaturas: SFMA: síndromes de falla medular adquiridos; SFMH: síndromes de falla medular hereditarios; síndromes de falla medular hereditarios.<sup>1,4</sup>

ditarios se ha expandido hasta, al menos, 13 entidades debidamente caracterizadas.<sup>3,8</sup> Enseguida se describen, brevemente, los síndromes de falla medular hereditarios medular hereditarios clásicos y se contrastan sus manifestaciones hematológicas (**Cuadro 1**)<sup>9-19</sup> y del desarrollo y oncológicas (**Cuadro 2**).<sup>7,20-32</sup> Es necesario reconocer las características fisiopatológicas y moleculares, los estudios clínicos y paraclínicos que confirman el diagnóstico de los síndromes de falla medular hereditarios mencionados. (**Cuadro 3**)<sup>1,3,20,26,33,34</sup> El médico tratante puede apoyarse en estas herramientas y en el algoritmo diagnóstico de la **Figura 2**<sup>4,35</sup> para establecer el diagnóstico diferencial de su paciente con falla medular.

### Anemia de Fanconi

La anemia de Fanconi es un síndrome de falla medular hereditario cuyo fenotipo hematológico se acompaña, en aproximadamente 80% de los casos, de alteraciones del desarrollo (las más frecuentes son: la talla baja, las malformaciones renales y del eje radial, los cambios en la pigmentación de la piel y la microcefalia).<sup>36</sup> Poco más del 20% de los pacientes con anemia de Fanconi pueden iniciar procesos neoplásicos.<sup>37</sup> La fisiopatología recae en una alteración en la reparación del ADN que conduce a la disminución de la cantidad de células progenitoras hematopoyéticas e incrementa el riesgo de cáncer;<sup>38</sup> sin embargo, el origen de las alteraciones del desarrollo aún no está suficientemente esclarecido.

### Disqueratosis congénita

La triada fenotípica clásica de la disqueratosis congénita incluye distrofia ungueal, piel con un patrón de pigmentación reticular y leucoplaquia oral.<sup>28</sup> Estas características pueden coexistir antes de la falla medular.<sup>19,28</sup> El 50% de los pacientes con disqueratosis congénita tiene alteraciones del desarrollo y el 10% cursa con algún tipo de

cáncer.<sup>28</sup> En la disqueratosis congénita la hematopoyesis alterada se explica por la deficiencia en el mantenimiento y reparación de los telómeros, que son estructuras encargadas de proteger los extremos cromosómicos y regular la duración de la vida de las células a través de su acortamiento luego de las divisiones celulares.<sup>39,40</sup> El acortamiento telomérico es un biomarcador de daño hematopoyético en los síndromes de falla medular adquiridos y hereditarios.<sup>41</sup> El acortamiento telomérico es tan marcado (debajo del percentil 1 poblacional para edad) en la disqueratosis congénita que éste se usa para establecer este diagnóstico.<sup>41,42</sup>

### Síndrome de Shwachman-Diamond

El síndrome de Shwachman-Diamond se caracteriza por falla medular, insuficiencia pancreática exocrina y alteraciones funcionales y del desarrollo sistémicas, sobre todo esqueléticas y hepáticas.<sup>43</sup> Lo común es que los pacientes inicien con neutropenia y esteatorrea, el 40% evoluciona a citopenias bilineales y el 20% a pancitopenia.<sup>44</sup> El síndrome de Shwachman-Diamond tiene alteraciones en la maduración ribosomal, mitosis, proliferación y diferenciación mieloide.<sup>45-48</sup> También hay un aumento en la producción de interleucina 6 (IL-6), estableciendo un asa de activación mTOR-STAT3-IL6; esta activación afecta la hematopoyesis a nivel mieloide y linfóide, y contribuye a un alto riesgo de neoplasias de tipo mieloide.<sup>49</sup>

### La trombocitopenia amegacariocítica congénita

La trombocitopenia amegacariocítica congénita es una enfermedad que cursa con disminución en la cuenta plaquetaria al nacimiento y suele evolucionar a pancitopenia antes de los 5 años.<sup>20</sup> No suele cursar con manifestaciones extra-medulares,<sup>20,50</sup> lo que puede facilitar el diagnóstico diferencial. El fenotipo de la trombocitopenia amegacariocítica congénita es consecuencia de la ausencia o disfunción del

**Cuadro 1.** Hallazgos Hematológicos de los síndromes de falla medular hereditarios

|                       |                                                                                                             | Pancitopenia                                                                                                         |                                                                      |                                                                                                                                                                     | Anemia                                     | Neutropenia                                                             | Trombocitopenia                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | Anemia de Fanconi                                                                                           | Disqueratosis congénita                                                                                              | Síndrome de Shwachman- Diamond                                       | Trombocitopenia amegacariocítica congénita                                                                                                                          | Anemia de Diamond-Blackfan                 | Neutropenia congénita grave                                             | Trombocitopenia con ausencia de radio                                                                                                                                                                    |
| <b>Al nacimiento</b>  | Leucocitosis                                                                                                | No                                                                                                                   | No                                                                   | Puede encontrarse, probablemente relacionada con infección                                                                                                          | No                                         | No                                                                      | Sí                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Al diagnóstico</b> | Edad                                                                                                        | Mediana: 7.5 años                                                                                                    | Mediana: 1.6 años                                                    | 2-3 años                                                                                                                                                            | Mediana: 4.5 meses                         | Mediana: 32 meses                                                       | 1er año de vida                                                                                                                                                                                          |
|                       | Neutropenia                                                                                                 | Moderada-Severa Frecuente                                                                                            | Moderada-Severa Frecuente                                            | No                                                                                                                                                                  | Generalmente no*                           | Severa                                                                  | No                                                                                                                                                                                                       |
|                       | Anemia                                                                                                      | Severa Frecuente                                                                                                     | Generalmente no*                                                     | No                                                                                                                                                                  | Severa $\wedge$ Frecuente                  | Generalmente no*                                                        | Leve-Moderada Poco frecuente                                                                                                                                                                             |
|                       | Trombocitopenia                                                                                             | Moderada-Severa Muy frecuente                                                                                        | Generalmente no*                                                     | Severa Muy frecuente                                                                                                                                                | Generalmente no*                           | No                                                                      | Severa Muy frecuente                                                                                                                                                                                     |
|                       | VCM                                                                                                         | Elevado                                                                                                              | Normal                                                               | Normal                                                                                                                                                              | Elevado                                    | Normal                                                                  | Normal                                                                                                                                                                                                   |
|                       | Neutropenia aislada + elevación VCM                                                                         | No                                                                                                                   | Sí (20%)                                                             | No                                                                                                                                                                  | No                                         | Sí (9%)                                                                 | No                                                                                                                                                                                                       |
|                       | Neutropenia aislada + elevación HbF                                                                         | No                                                                                                                   | Sí (28%)                                                             | No                                                                                                                                                                  | No                                         | No                                                                      | No                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Progresión</b>     | Aspirado de MO                                                                                              | Marcadamente hipocelular afectación trilineal                                                                        | Hipocelular                                                          | Normocelular al diagnóstico e hipocelular con megacariopoyesis no tan afectada una vez que se estableció la falla medular                                           | Normocelular con eritroblastopenia         | Normocelular con arresto maduración en estadio promielocito a mielocito | Hipomegacariocítica                                                                                                                                                                                      |
|                       | Falla medular progresiva. Inicia con trombocitopenia y progresa con anemia y neutropenia hasta pancitopenia | Falla medular progresiva. 20% tienen neutropenia intermitente severa seguida por citopenias bilineales o trilineales | Falla medular progresiva, 20% tienen neutropenia intermitente severa | Trombocitopenia grave al nacimiento que pueden tener un incremento transitorio de plaquetas y progresa con anemia secundaria de leucopenia llegando a falla medular | Anemia caracterizada por reticulocitopenia | Neutropenia severa                                                      | Leucocitosis corrige en las primeras semanas de vida. Anemia que correge en los primeros años a rangos normales. La trombocitopenia mejora después de los 2 años a niveles por debajo de rangos normales |

\*Se presenta rara vez y cuando llega a encontrarse es moderada;  $\wedge$  Se puede asociar a insuficiencia cardíaca grave e hídrops fetal. Abreviaturas: HbF: hemoglobina fetal; MO: médula ósea; VCM: volumen corpuscular medio. Referencias: (9-19)

**Cuadro 2.** Epidemiología, Frecuencia de Alteraciones del Desarrollo y Manifestaciones Oncológicas de los síndromes de falla medular hereditarios

|                                           | Anemia de Fanconi                                                                                                                                                                                                                           | Disqueratosis congénita                                                                                                                    | Síndrome de Shwachman- Diamond                                                                                                                  | Trombocitopenia amegacariocítica congénita | Anemia de Diamond-Blackfan                                                                                                                             | Neutropenia congénita grave               | Trombocitopenia con ausencia de radio                                                                         |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Epidemiología                             | Prevalencia: 1-5 por millón de personas                                                                                                                                                                                                     | Prevalencia: 1-9 por millón de personas                                                                                                    | Incidencia estimada: 1.3 en 100,000                                                                                                             | Menos de 200 casos reportados              | Incidencia estimada: 0.2-0.8 por 100,000                                                                                                               | Prevalencia: 3-8.5 por millón de personas | Incidencia estimada: 0.4 en 100,000                                                                           |
| Al menos alguna alteración del desarrollo | Sí (79%), la mayoría del tipo VACTERL-H y/o PHENOS                                                                                                                                                                                          | Sí (90%), la tríada clásica, leucoplaquia oral, piel con patrón reticular y distrofia ungueal, está presente en 46%                        | Sí (55%)                                                                                                                                        | Sí (poco frecuentes)                       | Sí (50%) una anomalía, 25% dos o más alteraciones                                                                                                      | Sí (poco frecuentes y vistas en las AR)   | Sí (100%)                                                                                                     |
| Talla baja                                | Sí (61%)                                                                                                                                                                                                                                    | Sí (20%)                                                                                                                                   | Sí (50%)                                                                                                                                        |                                            | Sí (13%)                                                                                                                                               |                                           | Sí (95%)                                                                                                      |
| Peso bajo                                 | Sí (20-40%)                                                                                                                                                                                                                                 | Sí (8%)                                                                                                                                    | Sí (10%)                                                                                                                                        |                                            | Sí (30%)                                                                                                                                               |                                           |                                                                                                               |
| Cabeza y SNC                              | Microcefalia (47%)<br>Macrocefalia (en algunos caso de hidrocefalia, la cual ocurre en 5%)<br>Estructurales del SNC (10%, alteraciones hipofisarias)<br>Cognitivas (10%)                                                                    | Microcefalia Estructurales del SNC (54%, hipoplasia cerebelar en 39%, calcificaciones intracraneales)<br>Ataxia (7%)<br>Cognitivas (48%)   | Microcefalia Macrocefalia (en algunos caso de hidrocefalia)<br>Estructurales del SNC (malformación de Arnold-Chiari tipo I)<br>Cognitivas (20%) |                                            | Microcefalia Macrocefalia (en algunos caso de hidrocefalia)<br>Estructurales del SNC (1%, alteraciones hipofisarias, Arnold-Chiari)<br>Cognitivas (2%) |                                           | Macrocefalia (76%)<br>Estructurales del SNC (ocasionales, hipoplasia cerebelar y vermiana)<br>Cognitivas (7%) |
| Cara                                      | Oftalmológicas (16%, fisuras palpebrales cortas, ptosis, microftalmia, epícantho)<br>Alteraciones de pabellones auriculares<br>Facies Fanconi (4%, cara triangular, fisuras palpebrales cortas, ojos de implantación profunda, micrognatia) | Oftalmológicas (49%, estenosis del conducto lacrimal, epífora, blefaritis, retinopatía exudativa/vascular, estrabismo, cataratas, úlceras) | Oftalmológicas (2%, hipertelorismo)                                                                                                             |                                            | Oftalmológicas (5%, hipertelorismo, epícantho, glaucoma, catarata)<br>Puente nasal deprimido                                                           |                                           | Sí (53%, frente prominente, pabellones auriculares de implantación baja)                                      |

| Cavidad oral            | Caries<br>Retraso en la<br>erupción dental<br>Paladar hendido                                                     | Leucoplaquia<br>(78%)<br>Periodontitis<br>Caries (17%)<br>Hipoplasia del<br>esmalte<br>Taurodontismo                                 | Dentales                                                                                                                   | Paladar hendido<br>(4%)<br>Labio hendido<br>(0.2%)                                                        | Periodontitis,<br>estomatitis, gin-<br>givitis                                                                                          |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cardiacas y pulmonares  | Malformaciones cardiacas (13.5%)                                                                                  | Fibrosis pulmonar (20%)                                                                                                              | Malformaciones cardiacas (11%)                                                                                             | Malformaciones cardiacas (3%)                                                                             | Malformaciones cardiacas (15%)                                                                                                          |
| Gastrointestinales      | Anales y traqueoesofágicas (12%)<br>Hepáticas (funcionales, generalmente asociadas al tratamiento con andrógenos) | Estenosis esofágica (17%)<br>Hepáticas (5-10%, cirrosis hepática, funcionales, generalmente asociadas al tratamiento con andrógenos) | Hepáticas (elevación de transaminasas hepatomegalia)<br>Pancréaticas (anomalías exocrinas que suele mejorar con el tiempo) |                                                                                                           |                                                                                                                                         |
| Genitourinarias         | Malformaciones renales (25%)<br>Malformaciones genitales (9% en varones y 3% en mujeres)                          | Estenosis uretral (5%)                                                                                                               |                                                                                                                            | Malformaciones renales (3%)<br>Malformaciones genitales (3%, criptorquidia, hipospadias, hernia inguinal) | Sí (23%)                                                                                                                                |
| Extremidades superiores | Eje radial (40.5%, si hay afectación del radio también lo hay del pulgar)                                         |                                                                                                                                      |                                                                                                                            | Eje radial (8%)                                                                                           | Alteraciones del eje radial (100% ausencia o hipoplasia bilateral de radio [98% bilateral] pero con presencia de pulgares)<br>Focomelia |
| Otras esqueléticas      | Vertebrales (4%)<br>Klippel Feil<br>Sprengel                                                                      | Necrosis avascular de la cabeza del fémur                                                                                            | Vertebrales<br>Disostosis metafisaria progresiva (25%)<br>Torácicas (8%, tórax pequeño)<br>Huesos wormianos                | Vertebrales<br>Klippel Feil<br>Sprengel                                                                   | Vertebrales<br>Torácicas                                                                                                                |

|                                |                                                                                                                                                                |                                                                                                                               |                                                         |                                                                       |                          |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Piel y anexos                  | Pigmentación de la piel (39%), manchas café con leche, zonas de hipo/hiperpigmentación)                                                                        | Piel con patrón reticular (89%)<br>Distrofia ungueal (88%)<br>Hiperhidrosis (15%)<br>Alopecia y enanecimiento prematuro (16%) | Eczema                                                  | Eczema                                                                | Hemangioma capilar (24%) |
| Audiológicas                   | Sí (11.5%)                                                                                                                                                     | Sí (1%)                                                                                                                       | Sí                                                      |                                                                       |                          |
| Endocrino-lógicas              | Tiroideas (50%)<br>Hipogonadismo (40%)<br>Metabolismo de carbohidratos (40%)                                                                                   | Hipogonadismo (6%)<br>Metabolismo óseo (osteopenia/osteoporosis)                                                              | Tiroideas<br>Metabolismo óseo (osteopenia/osteoporosis) | Metabolismo óseo (osteopenia/osteoporosis)                            |                          |
| Inmunológicas                  | Infecciones asociadas a neutropenia                                                                                                                            | Infecciones asociadas a neutropenia                                                                                           | Infecciones asociadas a neutropenia                     | Infecciones asociadas a neutropenia                                   | APLV: 20%                |
| Frecuencia de cáncer           | 30%                                                                                                                                                            | 50%                                                                                                                           | 8-20%                                                   | 3-4%                                                                  | 22%                      |
| Procesos oncológicos asociados | SMD (11-34%)<br>LMA (10-37%)<br>LLA<br>Linfoma<br>Mama<br>Osteosarcoma<br>CCE (cabeza y cuello, esofágico, anal y genital)<br>Neuroblastoma*<br>Nefroblastoma* | SMD<br>LMA<br>LLA<br>CCE (cabeza y cuello, esofágico, anal y genital)                                                         | SMD<br>LMA (30% son LMA-6)<br>LLA                       | SMD<br>LMA<br>LLA<br>Osteosarcoma<br>Colon<br>Tracto genital femenino | LMA<br>LLA               |



| Diagnóstico diferencial | TAR, síndrome por delección 11q23 (Paris-Trousseau) | AF, fibrosis pulmonar intersticial | NCG, Fibrosis quística, síndrome Pearson | TASR, síndrome por delección 11q23 (Paris-Trousseau) Pre-eclampsia, insuficiencia placentaria RCIU, infecciones (ej.: TORCH), TAIN | Eritroblastopenia transitoria de la infancia, infección por parvovirus B19, deficiencia de desaminasa de adenosina por variantes patogénicas en <i>CECR1</i> | SSD, Immunodeficiencias hereditarias, infecciones (ej.: TORCH), Neutropenias asociadas a AOCIP, síndrome Barth, Deficiencia del gen <i>GATA2</i> , Glucopenosis tipo Ib | AF, ADB, TASR, síndrome Roberts, Síndrome Holt-Oram |
|-------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|-------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|

\*Asociados a variantes patogénicas en los genes *FANCD1* y *FANCF*

Abreviaturas: ADB: Anemia de Diamond-Blackfan; AF: anemia de Fanconi; AOCIP: albinismo oculocutáneo parcial; APLV: Alergia a las Proteínas de la Leche de Vaca; AR: autosómicas recesivas; CCE: carcinoma de células escamosas; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; NCG: neutropenia congénita grave; PHENOS: Pigmentación anormal de la piel, Head (microcefalia), Eyes (fisuras palpebrales cortas, microftalmia), Neurologico, Otologico, Short Stature (talla baja); RCIU: retraso en el crecimiento intrauterino; SMD: síndrome mielodisplásico; SNC: sistema nervioso central; SSD: Síndrome de Shwachman-Diamond; TAIN: trombocitopenia alóimmune neonatal; TAR; trombocitopenia con ausencia de radio; TASR; trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radioulnar; TORCH: Toxoplasmosis, Otros, Rubeola, Citomegalovirus, Herpes; VACTERL-H: Vertebral, Anal, Cardíaco, Traqueo-esofágico, Estenosis esofágica/duodenal, Renal, Limbs (extremidades), Hidrocefalia. Referencias: (7,20–32)

receptor de la trombopoyetina y la consecuente reducción de megacariocitos.<sup>51</sup> Los pacientes con trombocitopenia amegacariocítica congénita tienen concentraciones de trombopoyetina muy elevadas (hasta 10 veces su valor normal),<sup>51</sup> debido a la falta de unión al receptor. Este dato paraclínico resulta muy útil para el diagnóstico diferencial con trombocitopenia por destrucción de plaquetas.<sup>52</sup>

### Anemia de Diamond-Blackfan

La anemia de Diamond-Blackfan es una aplasia pura de serie roja, crónica, macrocítica-normocrómica y con reticulocitopenia debida a una falla de la eritropoyesis. En la médula ósea de estos pacientes los precursores eritroides están disminuidos o ausentes, mientras que se observa una producción normal de leucocitos y plaquetas.<sup>1,34</sup> El 25% de los pacientes con anemia de Diamond-Blackfan tiene anomalías del desarrollo<sup>24</sup> y de 3 a 4% sufre alguna neoplasia.<sup>28</sup> La anemia de Diamond-Blackfan se debe a la afectación de la biogénesis y procesamiento de los ribosomas.<sup>34</sup> Se ha observado que ocurre acumulación de proteínas ribosomales en el nucleoplasma, lo que inhibe la actividad de la proteína MDM2 (un regulador negativo del factor transcripcional TP53). Si p53 no se inhibe, como en este caso, la tasa de apoptosis en la médula ósea se incrementa, lo que conduce a falla medular.<sup>34</sup>

### Neutropenia congénita grave

Las neutropenias congénitas graves son un conjunto de alteraciones genéticas heterogéneas, que cursan con una alteración en la diferenciación de los neutrófilos, con un conteo absoluto de neutrófilos menor a  $0.5 \times 10^9/L$  que es persistente por más de tres meses; concentraciones que, con frecuencia, son inferiores a  $0.2 \times 10^9/L$  y se correlacionan con la gravedad del cuadro clínico.<sup>26,53</sup> El fenotipo de las neutropenias congénitas graves se caracteriza por una



predisposición a las infecciones bacterianas y fúngicas que pueden acompañarse de alteraciones neurológicas y endocrinas, en particular osteopenia-osteoporosis<sup>54</sup> y un riesgo aumentado de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda.<sup>55</sup> La mitad de los casos se debe a un arresto en la maduración de la serie mieloide por una producción alterada de elastasa de neutrófilos, que se acumula en el retículo endoplásmico rugoso y provoca una “respuesta a proteína mal plegada”, caracterizada por estrés celular y apoptosis del neutrófilo.<sup>26</sup>

#### **Trombocitopenia con ausencia de radio**

La trombocitopenia con ausencia de radio es una enfermedad genética que cursa con disminución del recuento plaquetario y anomalías esqueléticas; específicamente ausencia o hipoplasia bilateral del radio, pero con pulgares.<sup>50</sup> Se ha reportado una razón mujer: hombre de 3.8: 1.30. En esta enfermedad se observa una disminución de los megacariocitos en la médula ósea y un aumento de las concentraciones del receptor de la trombopoyetina.<sup>56,57</sup> La trombocitopenia, con ausencia de radio, tiene un patrón de herencia particular, que requiere la combinación de una variante rara en uno de los alelos (una microdelección del gen *RMB8A* o una variante patogénica en este gen que produzca una ausencia de la proteína) y, en el otro alelo de este mismo gen, una variante de nucleótido único (variante en la región 5' UTR o en el intrón 1, que se observan, respectivamente, en 3 y 0.4% en población de origen europeo).<sup>58,59,60</sup> Cuando coexiste la combinación de ambas variantes se produce una reducción de la proteína Y14, producto del gen *RMB8A*, que es importante en la maduración plaquetaria.<sup>58</sup> A pesar de que hay afectación bialélica del gen *RMB8A* y que el riesgo de recurrencia es del 25% en estas familias, el mecanismo genético no corresponde a una herencia autosómica recesiva clásica.

#### **TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LOS SÍNDROMES DE FALLA MEDULAR HEREDITARIOS**

Los pacientes con síndromes de falla medular hereditarios requieren atención especializada e interdisciplinaria, por lo que su seguimiento debe llevarse en un centro de tercer nivel de atención.

Los medicamentos que aumentan los conteos periféricos se han indicado con éxito parcial en pacientes con síndromes de falla medular hereditarios.<sup>61</sup> En el caso de la anemia de Fanconi y la disqueratosis congénita, los andrógenos han demostrado respuestas hematológicas en la mayoría de los pacientes; sin embargo, casi siempre esas respuestas cesan y aumentan el riesgo de tumores hepáticos.<sup>61</sup> Los corticoesteroides, como la prednisona, se han indicado en la anemia de Diamond-Blackfan con tasas de respuesta incluso de 80%, pero una proporción significativa experimenta los efectos no deseados del tratamiento, incluida la toxicidad.<sup>22</sup> En las neutropenias congénitas graves se indican factores estimuladores de colonias (FEC-G), que aumentan los conteos de neutrófilos.<sup>62</sup> En otros síndromes de falla medular hereditarios los factores estimuladores de colonias de granulocitos solo deben indicarse en casos de infecciones graves, porque la respuesta es pobre e incrementa el riesgo de evolución a trastornos clonales.<sup>61,63</sup>

El tratamiento de soporte incluye: transfusiones, antifibrinolíticos y quelantes de hierro en caso de sobrecarga, además de tratamiento sintomático personalizado de acuerdo con las manifestaciones de cada paciente.<sup>61</sup>

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es el tratamiento curativo de las alteraciones hematológicas. A pesar de las mejoras en las técnicas y resultados de estos trasplantes aún hay pacientes que no son elegibles

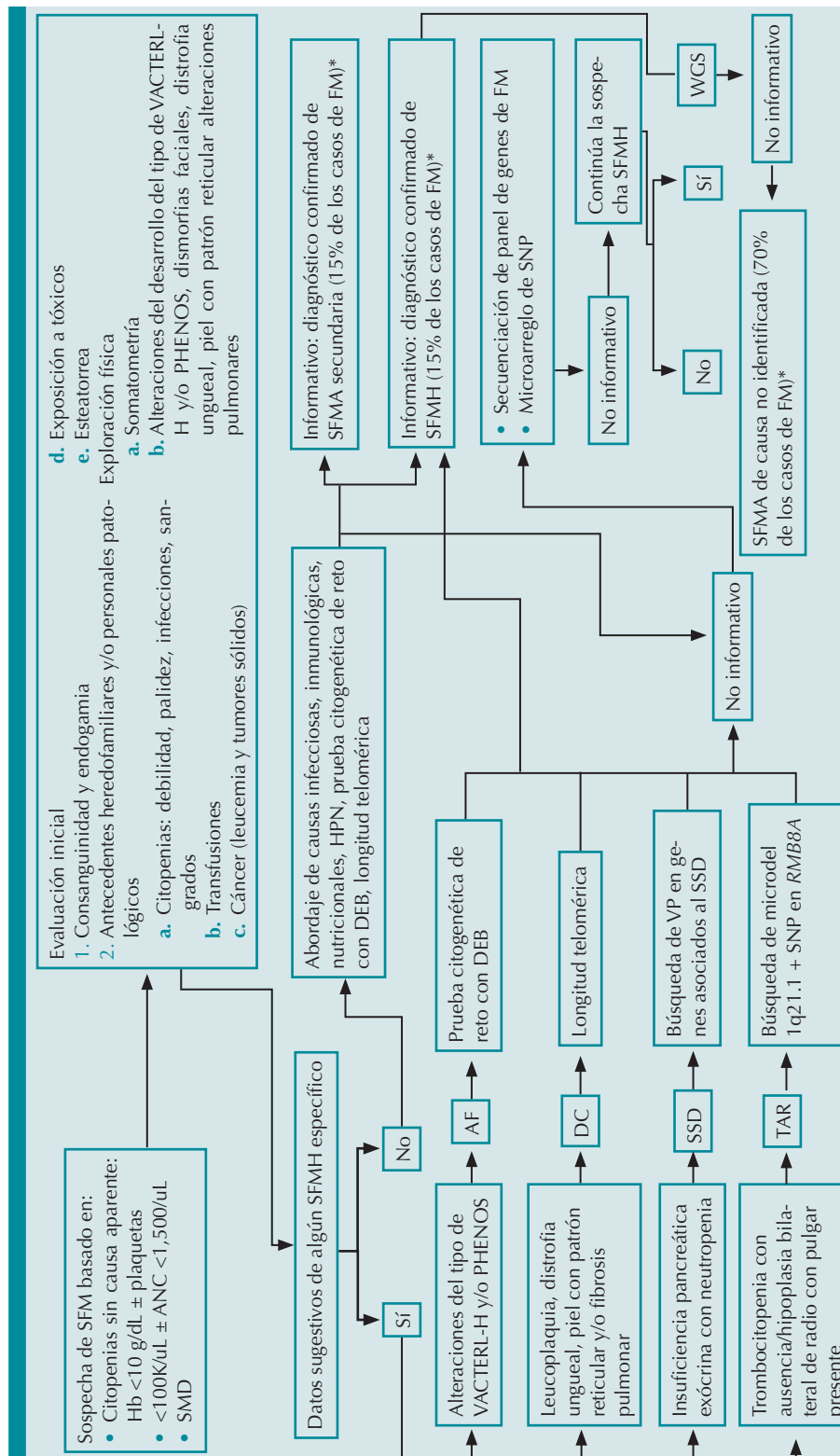
**Cuadro 3.** Características genéticas, Celulares y Métodos Diagnósticos de los síndromes de falla medular hereditarios Clásicos

|                                 | Anemia de Fanconi                                                                                                                                                                                                                            | Disqueratosis congénita                                                                                                                                                | Síndrome de Shwachman- Diamond             | Trombocitopenia amegacariocítica congénita | Anemia de Diamond-Blackfan                                                                                                                                                                | Neutropenia congénita grave                                                                                         | Trombocitopenia con ausencia de radio                                                                                            |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Genes asociados con el fenotipo | FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG/XRCC9, FANCI, FANCB/BRIP1, FANCL, FANCM, FANCI/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCP/SLX4, FANCO/ERCC4/XPF, FANCR/RAD51, FANCS/BRCA1, FANCT/UBE2T, FANCU/XRCC2, FANCV/MAD2L2/REV7, FANCW | DKC1, TINF2, TERT, TERC, RTEL1, ACD, CTC1, NOP10, NHP2, PARN, WRAP53/TCAB1, STN1, NAFT. Estos genes explican alrededor del 70% de los casos de disqueratosis congénita | SBDS (90% de los pacientes), EFL1, DNAJC21 | MPL                                        | RPL3, RPL5, RPL7, RPL9, RPL11, RPL14, RPL15, RPL17, RPL18, RPL19, RPL23A, RPL26, RPL31, RPL35, RPL35A, RPL36, RPS7, RPS10, RPS17, RPS19, RPS20, RPS24, RPS26, RPS27A, RPS28, RPS29, GATA1 | ELANE/ELA2, GFI1, HAX1, VPS45, JAGN1, CSF3R, WAS, TCIRG1, G6PC3, SRP54                                              | Microdelección 1q21 (incluyendo RMB8A) + RMB8A con variantes de nucleótido único, en la región no codificante del alelo homólogo |
| Patrones de herencia            | AR (20 de los 22 genes asociados) AD (FANCR) LigX (FANCB)                                                                                                                                                                                    | LigX (DKC1) AD (TINF2, TERT, TERC, RTEL1, PARN) AR (ACD, CTC1, NOP10, NHP2, PARN, WRAP53/TCAB1)                                                                        | AR                                         | AR                                         | AD (25 de los 26 genes asociados) LigX (GATA1)                                                                                                                                            | AD (ELANE/ELA2, TCIRG1) AR (HAX1, G6PC3, GFI1, JAGN1, CSF3R, VPS45, ELANE/ELA2 [enfermedad de Kostmann]) LigX (WAS) | Herencia compleja                                                                                                                |

| Mecanismo celular alterado | Reparación de ICLs, vía FA/BRCA                                                                                                                                                         | Mantenimiento de los telómeros                                                                                                                                                               | Biogénesis y procesamiento de ribosomas. Hiperactivación de la vía mTOR-STAT3                                                                                                                       | Estimulación de la producción y diferenciación de megacariocitos por la unión de TPO con su receptor celular | Biogénesis y procesamiento de ribosomas                                                                                                                              | Maduración del linaje mieloide                                                 | Maduración de megacariocitos                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Método de diagnóstico      | Prueba de aberraciones cromosómicas inducidas por Diepoxibutano o Mitomicina-C. (Estándar de oro)<br><br>Detección de variantes patogénicas por secuenciación de los genes involucrados | Medición de la longitud telomérica flow-FISH (validado para diagnóstico clínico), Souhern blot, o qPCR<br><br>Detección de variantes patogénicas por secuenciación de los genes involucrados | Evaluación de función pancreática exócrina por medio de determinación de tripsinógeno sérico y elastasa fecal<br><br>Detección de variantes patogénicas por secuenciación de los genes involucrados | Detección de variantes patogénicas por secuenciación del gen <i>MPL</i>                                      | Determinación ADA de eritrocitos. Se encuentra elevada en 85% de los pacientes<br><br>Detección de variantes patogénicas por secuenciación de los genes involucrados | Detección de variantes patogénicas por secuenciación de los genes involucrados | Detección por qPCR de la microdelección 1q21 + secuenciación Sanger (usualmente) para detectar en <i>RMB8A</i> , las variantes SNPs (5'UTR-SNP Chr1: 145507646 [G/A], o intrónico-SNP Chr1: 145507765 [G/C]) |

Abreviaturas: AD: autosómico dominante; ADA: adenosina desaminasa; AR: autosómico recesivo; EPO: eritropoyetina; ICLs: uniones covalentes intercatenarias del DNA; LigX: ligado al X; qPCR: siglas en inglés de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa; síndromes de falla medular hereditarios : síndromes de falla medular hereditarios ; síndromes de falla medular hereditarios; SNP: siglas en inglés de polimorfismo de nucleótido único; TPO: trombopoyetina; UTR: siglas en inglés de región no traducida; VP: variantes patogénica.

Referencias: (1,3,20,26,33,34)



\*Evaluación y seguimiento interdisciplinario de acuerdo con guías de manejo

AF: anemia de Fanconi; ANC: recuento absoluto de neutrófilos (siglas en inglés de absolute neutrophil count); DC: disqueratosis congénita; DEB: diépoixibutano; Hb: hemoglobina; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; LMA: leucemia mieloide aguda; PHENOS: Pigmentación anormal de la piel, Head (microcefalia); EYES (físuras palpebrales cortas, microftalmia); Neurológico; Otología, Short Stature (talla baja); SFM: síndrome de falla medular; SFMA: síndrome de falla medular adquirido; SFMH: síndrome de falla medular hereditario; SMD: síndrome mielodisplásico; SNP: polimorfismo de nucleótido único; SSD: síndrome de Shwachman-Diamond; TAR: trombocitopenia con ausencia de radio; VACTERL-H: Vertebral, Anal, Cardíaco, Traqueo-esofágico, Estenosis esofágica/duodenal, Renal, Limbs (extremidades), Hidrocefalia; VP: variante patogénica; WGS: secuenciación del genoma completo (por sus siglas en inglés whole genome sequencing). Referencias: 4,67

**Figura 2.** Algoritmo de procedimientos para el diagnóstico etiológico de un síndrome de falla medular. \*Evaluación y seguimiento interdisciplinario de acuerdo con guías de manejo. AF: anemia de Fanconi; ANC: recuento absoluto de neutrófilos (siglas en inglés de absolute neutrophil count); DC: disqueratosis congénita; DEB: diépoixibutano; Hb: hemoglobina; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; LMA: leucemia mieloide aguda; PHENOS: Pigmentación anormal de la piel, Head (microcefalia); EYES (físuras palpebrales cortas, microftalmia); Neurológico, Otología, Short Stature (talla baja); SFM: síndrome de falla medular; SFMA: síndrome de falla medular adquirido; SFMH: síndrome de falla medular hereditario; SMD: síndrome mielodisplásico; SNP: polimorfismo de nucleótido único; SSD: síndrome de Shwachman-Diamond; TAR: trombocitopenia con ausencia de radio; VACTERL-H: Vertebral, Anal, Cardíaco, Traqueo-esofágico, Estenosis esofágica/duodenal, Renal, Limbs (extremidades), Hidrocefalia; VP: variante patogénica; WGS: secuenciación del genoma completo (por sus siglas en inglés whole genome sequencing). Referencias: (4,35)

para estos (por falta de un donador o exclusión por comorbilidades), además de ser un procedimiento costoso y no accesible a todos.

Debido al riesgo de cáncer hematológico, los pacientes con síndromes de falla medular hereditarios deben vigilarse de forma constante y continua para poder detectar a tiempo cualquier indicio de malignidad.<sup>19</sup> Se recomienda el estudio de aspirado de médula ósea con análisis citogenético de forma anual, y vigilancia con biometrías hemáticas al menos cada seis meses, aumentando la frecuencia en caso de citopenias.<sup>19</sup> Algunos síndromes de falla medular hereditarios tienen un riesgo aumentado de tumores sólidos, que puede ser aún más alto después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, por lo que la vigilancia en la búsqueda de estas alteraciones resulta indispensable en el seguimiento del paciente.<sup>64</sup>

### SÍNDROMES DE FALLA MEDULAR HEREDITARIOS EMERGENTES

Los análisis genéticos de secuenciación masiva en paralelo del exoma y del genoma completos en pacientes con pancitopenia han identificado nuevos genes asociados con síndromes de falla medular hereditarios.<sup>8</sup> También se ha comprobado que los pacientes con variantes patogénicas en genes clásicos de síndromes de falla medular hereditarios pueden no tener el fenotipo esperado. Algunos de los nuevos genes asociados con los síndromes de falla medular hereditarios son:

- *GATA2*: la haploinsuficiencia de este gen produce pancitopenia sin alteraciones extra-medulares.<sup>65</sup>
- *SAMD9L*: el síndrome de ataxia-pancitopenia es producida por una variante patogénica en este gen en el que el signo pivote pueden ser las alteraciones neurológicas.<sup>66</sup>

- *SAMD9*: variante patogénica en este gen producen el síndrome MIRAGE (Myelodysplasia, Infection, Restriction of growth, Adrenal hypoplasia, Genital phenotypes, and Enteropathy).<sup>67</sup>
- *MECOM* (complejo *MDS1* y *EV11*) y *HOXA11*: se asocian con trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radioulnar.<sup>68,69</sup>

### CONSIDERACIONES FINALES Y PUNTOS PRÁCTICOS

Los síndromes de falla medular hereditarios son enfermedades poco frecuentes y complejas en las que se requiere un alto índice de sospecha, basado en el conocimiento de la enfermedad.

Los pacientes con síndromes de falla medular hereditarios deben atenderse en instituciones de tercer nivel de atención, lo más temprano posible, incluso sin un diagnóstico etiológico específico, para que ahí se confirme y reciban el tratamiento correcto.

Los síndromes de falla medular hereditarios son enfermedades genéticas con un fenotipo que incluye una hematopoyesis alterada, con citopenias resultantes y predisposición a neoplasias hematológicas y no hematológicas.

Las manifestaciones hematológicas en los síndromes de falla medular hereditarios pueden asociarse con diversas alteraciones funcionales y del desarrollo que van de muy leves a graves; se manifiestan con fenotipos extramedulares crípticos, lo que dificulta la distinción de un síndrome de falla medular adquirido.

La ausencia, combinación y superposición de las alteraciones funcionales y del desarrollo pueden dificultar el diagnóstico diferencial entre los síndromes de falla medular hereditarios.

## Agradecimientos

Agradecemos a las estudiantes de Medicina Paulina Gómez, Gabriela Baltazar y Jennifer Balderas y a la Dra. Adriana Ruiz la lectura crítica de este manuscrito y sus valiosos comentarios.

Este trabajo se benefició del apoyo de los siguientes fondos: fondos federales del proyecto <sup>41/2014registrado</sup> en el INP, PAPIIT205120 y CONA-CYT-FOSISS 233721

## REFERENCIAS

- Wegman-Ostrosky T, Savage SA. The genomics of inherited bone marrow failure: from mechanism to the clinic. *Br J Haematol* 2017; 177 (4): 526-42.
- Shimamura A. Clinical approach to marrow failure. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 329-37.
- Kallen ME, Dulau-Florea A, Wang W, Calvo KR. Acquired and germline predisposition to bone marrow failure: Diagnostic features and clinical implications. *Semin Hematol* 2019; 56 (1): 69-82. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.05.016>
- Sieff CA. Introduction to Acquired and Inherited Bone Marrow Failure. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018; 32 (4): 569-80. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858818307160>
- Alter BP, Rosenberg PS, Day T, Menzel S, Giri N, Savage SA, et al. Genetic regulation of fetal haemoglobin in inherited bone marrow failure syndromes. *Br J Haematol* 2013; 162 (4): 542-6.
- Bogliolo M, Bluteau D, Lespinasse J, Pujol R, Vasquez N, D'Enghien CD, et al. Biallelic truncating FANCM mutations cause early-onset cancer but not Fanconi anemia. *Genet Med* 2018; 20 (4): 458-63.
- Khincha PP, Savage SA. Neonatal manifestations of inherited bone marrow failure syndromes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21 (1): 57-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.003>
- Bluteau O, Sebert M, Leblanc T, De Latour RP, Quentin S, Lainey E, et al. A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood* 2018; 131 (7): 717-32.
- Hashmi S, Allen C, Klaassen R, Fernandez C, Yanofsky R, Shereck E, et al. Comparative analysis of Shwachman-Diamond syndrome to other inherited bone marrow failure syndromes and genotype-phenotype correlation. *Clin Genet* 2017; 79 (5): 448-58. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-0004.2010.01468.x>
- Risitano AM, Marotta S, Calzone R, Grimaldi F, Zatterale A. Twenty years of the Italian Fanconi Anemia Registry: Where we stand and what remains to be learned. *Haematologica* 2016; 101 (3): 319-27.
- Geddis AE. Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia and Thrombocytopenia with Absent Radii. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23 (2): 321-31. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858809000136>
- Vulliamy T, Dokal I. Dyskeratosis Congenita. *Semin Hematol* 2006; 43 (3): 157-66. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0037196306000758>
- Ikuse T, Kudo T, Arai K, Fujii Y, Ida S, Ishii T, et al. Shwachman-Diamond syndrome: Nationwide survey and systematic review in Japan. *Pediatr Int* 2018; 60 (8): 719-26. <http://doi.wiley.com/10.1111/ped.13601>
- King S, Germeshausen M, Strauss G, Welte K, Ballmaier M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: a retrospective clinical analysis of 20 patients. *Br J Haematol* 2005; 131 (5): 636-44. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2005.05819.x>
- Savoia A, Dufour C, Locatelli F, Noris P, Ambaglio C, Rosti V, et al. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical and biological consequences of five novel mutations. *Haematologica* 2007; 92 (9): 1186-93. <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.11425>
- Gong R-L, Wu J, Chen T-X. Clinical, Laboratory, and Molecular Characteristics and Remission Status in Children With Severe Congenital and Non-congenital Neutropenia. *Front Pediatr* 2018; 6. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2018.00305/full>
- DBA Foundation. Learn more. Diagnosis. <https://dbafoundation.org/learn-more/diagnosis/>
- National Organization for Rare Disorders. Thrombocytopenia Absent Radius Syndrome. <https://rarediseases.org/rare-diseases/thrombocytopenia-absent-radius-syndrome/>
- Savage SA, Dufour C. Classical inherited bone marrow failure syndromes with high risk for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 2017; 54 (2): 105-14. <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2017.04.004>
- Geddis AE. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57 (2): 199-203.
- Martínez-Frías ML, Bermejo Sánchez E, García García A, Pérez Fernández JL, Cucalón Manzanos F, Calvo Aguilar MJ, et al. An epidemiological study of the thrombocytopenia with radial aplasia syndrome (TAR) in Spain. *An Esp Pediatr* 1998; 49 (6): 619-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9972626>
- Vlachos A, Muir E. How I treat Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 2010; 116 (19): 3715-23.
- Dokal I, Vulliamy T, Mason P, Bessler M. Clinical utility gene card for: Dyskeratosis congenita -update 2015. *Eur J Hum Genet* 2015; 23 (4): 558. <http://www.nature.com/articles/ejhg2014170>
- Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood*



- Rev 2010; 24 (3): 101-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2010.03.002>
25. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol* 2000; 110 (4): 768-79.
  26. Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 133: 149-62. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.10.003>
  27. Calado RT, Regal JA, Kleiner DE, Schrumpp DS, Peterson NR, Pons V, et al. A Spectrum of Severe Familial Liver Disorders Associate with Telomerase Mutations. Klein R, editor. *PLoS One* 2009; 4 (11): e7926. <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0007926>
  28. 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; 103 (1): 30-9.
  29. Skórka A, Bielicka-Cymermann J, Gieruszczak-Białek D, Korniszewski L. Thrombocytopenia-absent radius (tar) syndrome: a case with agenesis of corpus callosum, hypoplasia of cerebellar vermis and horseshoe kidney. *Genet Couns* 2005; 16 (4): 377-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16440880>
  30. Greenhalgh KL, Howell RT, Bottani A, Ancliff PJ, Brunner HG, Verschuuren-Bemelmans CC, et al. Thrombocytopenia-absent radius syndrome: A clinical genetic study. *J Med Genet* 2002; 39 (12): 876-81.
  31. Kerr EN, Ellis L, Dupuis A, Rommens JM, Durie PR. The Behavioral Phenotype of School-Age Children with Shwachman Diamond Syndrome Indicates Neurocognitive Dysfunction with Loss of Shwachman-Bodian-Diamond Syndrome Gene Function. *J Pediatr* 2010; 156 (3): 433-438.e1. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347609009019>
  32. Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, Alter BP, Lipton JM. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: A report from the Diamond Blackfan anemia registry. *Blood* 2012; 119 (16): 3815-9.
  33. Manukjan G, Bösing H, Schmugge M, Strauß G, Schulze H. Impact of genetic variants on haematopoiesis in patients with thrombocytopenia absent radii (TAR) syndrome. *Br J Haematol* 2017; 179 (4): 606-17. <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.14913>
  34. Engidaye G, Melku M, Enawgaw B. Diamond blackfan anemia: Genetics, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Electron J Int Fed Clin Chem Lab Med* 2019; 30 (1): 67-81.
  35. West AH, Churpek JE. Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology* 2017; 2017 (1): 79-87. <https://ashpublications.org/hematology/article/2017/1/79/21056/Old-and-new-tools-in-the-clinical-diagnosis-of>
  36. Fiesco-Roa MO, Giri N, McReynolds LJ, Best AF, Alter BP. Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. *Blood Rev* 2019; 37.
  37. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, Batish D, Berwick M, Giampietro PF, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003; 101: 1249-56.
  38. Rodríguez A, D'Andrea A. Fanconi anemia pathway. *Curr Biol* 2017; 27 (18): R986-8. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960982217309478>
  39. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet* 2012; 13 (10): 693-704. <http://www.nature.com/articles/nrg3246>
  40. Wallace DJ. Telomere diseases. *N Engl J Med* 2010; 362 (12): 1150.
  41. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Telomere length in inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica* 2015; 100 (1): 49-54.
  42. Niewisch MR, Savage SA. An update on the biology and management of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders. *Expert Rev Hematol* 2019; 12 (12): 1037-52. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474086.2019.1662720>
  43. Nelson AS, Myers KC. Diagnosis, Treatment, and Molecular Pathology of Shwachman-Diamond Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018; 32 (4): 687-700. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858818307147>
  44. 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. *J Pediatr* 2014; 164 (4): 866-70. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347613014741>
  45. In K, Zaini MA, Müller C, Warren AJ, von Lindern M, Calkhoven CF. Shwachman-Bodian-Diamond syndrome (SBDS) protein deficiency impairs translation re-initiation from C/EBP $\alpha$  and C/EBP $\beta$  mRNAs. *Nucleic Acids Res* 2016; 44 (9): 4134-46. <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/gkw005>
  46. Nihrane A, Sezgin G, Dsilva S, Dellorusso P, Yamamoto K, Ellis S, et al. Depletion of the Shwachman-Diamond syndrome gene product, SBDS, leads to growth inhibition and increased expression of OPG and VEGF-A. *Blood Cells Mol Dis* 2009; 42 (1): 85-91. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979608002039>
  47. Austin KM, Gupta ML, Coats SA, Tulpule A, Mostoslavsky G, Balazs AB, et al. Mitotic spindle destabilization and genomic instability in Shwachman-Diamond syndrome. *J Clin Invest* 2008; 118 (4): 1511-8. <http://www.jci.org/articles/view/33764>
  48. Orelia C, Verkuijlen P, Geissler J, van den Berg TK, Kuijpers TW. SBDS Expression and Localization at the Mitotic Spindle in Human Myeloid Progenitors. Ben-Jacob E, editor. *PLoS One* 2009; 4 (9): e7084. <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0007084>
  49. Vella A, D'aversa E, Api M, Breveglieri G, Allegri M, Giacomazzi A, et al. MTOR and STAT3 pathway hyper-activation



- is associated with elevated interleukin-6 levels in patients with shwachman-diamond syndrome: Further evidence of lymphoid lineage impairment. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (3).
50. Geddis AE. Inherited Thrombocytopenia: Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia and Thrombocytopenia With Absent Radii. *Semin Hematol* 2006; 43 (3): 196-203.
  51. Ballmaier M, Germeshausen M, Schulze H, Cherkaoui K, Lang S, Gaudig A, et al. C-Mpl Mutations Are the Cause of Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia. *Blood* 2001; 97 (1): 139-46.
  52. Mukai HY, Kojima H, Todokoro K, Tahara T, Kato T, Hasegawa Y, et al. Serum thrombopoietin (TPO) levels in patients with amegakaryocytic thrombocytopenia are much higher than those with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1996; 76 (5): 675-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8950771>
  53. Welte K, Zeidler C, Dale DC. Severe Congenital Neutropenia. *Semin Hematol* 2006; 43 (3): 189-95.
  54. Yakisan E, Schirg E, Zeidler C, Bishop NJ, Reiter A, Hirt A, et al. High incidence of significant bone loss in patients with severe congenital neutropenia (Kostmann's syndrome). *J Pediatr* 1997; 131 (4): 592-7. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347697700684>
  55. Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanné-Chantelot C. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *Br J Haematol* 2017; 179 (4): 557-74.
  56. Ballmaier M, Schulze H, Strauss G, Cherkaoui K, Wittner N, Lynen S, et al. Thrombopoietin in patients with congenital thrombocytopenia and absent radii: elevated serum levels, normal receptor expression, but defective reactivity to thrombopoietin. *Blood* 1997; 90 (2): 612-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9226161>
  57. Ballmaier M, Germeshausen M. Advances in the understanding of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2009; 146 (1): 3-16.
  58. Albers CA, Newbury-Ecob R, Ouwehand WH, Ghevaert C. New insights into the genetic basis of TAR (thrombocytopenia-absent radii) syndrome. *Curr Opin Genet Dev* 2013; 23 (3): 316-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gde.2013.02.015>
  59. 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. *Nat Genet* 2012; 44 (4): 435-9.
  60. Soranzo N, Spector TD, Mangino M, Kühnel B, Rendon A, Teumer A, et al. A genome-wide meta-analysis identifies 22 loci associated with eight hematological parameters in the HaemGen consortium. *Nat Genet* 2009; 41 (11): 1182-90.
  61. Calado RT, Clé D V. Treatment of inherited bone marrow failure syndromes beyond transplantation. *Hematology* 2017; 2017 (1): 96-101.
  62. Dale DC. Hematopoietic growth factors for the treatment of severe chronic neutropenia. *Stem Cells* 1995; 13 (2): 94-100. <http://doi.wiley.com/10.1002/stem.5530130201>
  63. Scagni P, Saracco P, Timeus F, Farinasso L, Dall'Aglio M, Bosa EM, et al. Use of recombinant granulocyte colony-stimulating factor in Fanconi's anemia. *Haematologica* 1998; 83 (5): 432-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9658728>
  64. Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes: Considerations pre- and posttransplant. *Hematology* 2017; 2017 (1): 88-95.
  65. McReynolds LJ, Yang Y, Yuen Wong H, Tang J, Zhang Y, Mulé MP, et al. MDS-associated mutations in germline GATA2 mutated patients with hematologic manifestations. *Leuk Res* 2019; 76: 70-5. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.11.013>
  66. Chen DH, Below JE, Shimamura A, Keel SB, Matsushita M, Wolff J, et al. Ataxia-Pancytopenia Syndrome Is Caused by Missense Mutations in SAMD9L. *Am J Hum Genet* 2016; 98 (6): 1146-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.04.009>
  67. Veitia RA. MIRAGE Syndrome: Phenotypic Rescue by Somatic Mutation and Selection. *Trends Mol Med* 2019; 25 (11): 937-40. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.08.008>
  68. Thompson AA, Nguyen LT. Amegakaryocytic thrombocytopenia and radio-ulnar synostosis are associated with HOXA11 mutation. *Nat Genet* 2000; 26 (4): 397-8. [http://www.nature.com/articles/ng1200\\_397](http://www.nature.com/articles/ng1200_397)
  69. Niihori T, Ouchi-Uchiyama M, Sasahara Y, Kaneko T, Hashii Y, Irie M, et al. Mutations in MECOM, Encoding Oncoprotein EVI1, Cause Radioulnar Synostosis with Amegakaryocytic Thrombocytopenia. *Am J Hum Genet* 2015; 97 (6): 848-54. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929715004127>