



Informe final

Asistente de investigación

Grupo de Investigación

*Centro de Investigación en Genética y Genómica (CIGGUR), Instituto de Medicina
Traslacional (IMT).*

Línea de investigación

Enfermedades raras.

Autor:

Paula Andrea Sotaquirá Guáqueta

Informe presentado como requisito para optar por el

título de *Especialista en Pediatría*

Bogotá - Colombia

2024

Informe final

Asistente de investigación

Grupo de Investigación

*Centro de Investigación en Genética y Genómica (CIGGUR), Instituto de Medicina
Traslacional (IMT).*

Línea de investigación

Enfermedades raras.

Autor:

Paula Andrea Sotaquirá Guáqueta

Investigador a cargo y/o Director del Grupo de investigación

Carlos M. Restrepo

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Pediatría

Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2024

1	Contenido	
1.	Producto 1 (revisión narrativa de literatura y reportes de caso)	6
2	Introducción	6
3	Definiciones	7
4	Normatividad y contexto histórico	9
	4.1.1 Gráfico 1. Línea de tiempo de normatividad y contexto histórico de las enfermedades huérfanas en Colombia	9
5	Asociación VACTERL	11
	5.1 Definición.....	11
	5.2 Diagnóstico.....	12
	5.2.1 Tabla 1. Características distintivas de la asociación VACTERL	12
	5.3 Etiología.....	12
	5.4 Clasificación.....	13
	5.4.1 Tabla 2. Criterios menores y mayores para el diagnóstico de asociación VACTERL	13
	5.4.2 Gráfico 2. Subtipos identificados para el diagnóstico de asociación VACTERL	15
	5.5 Descripción al examen físico y terminología.....	16
	5.6 Enfoque diagnóstico.....	17
	5.7 Reporte de Caso.....	19
	5.7.1 Gráfico 3. Genograma familiar de paciente con asociación VACTERL	19
	5.8 Estudio molecular.....	20
6	Síndrome Shwachman-Diamond	22
	6.1 Definición.....	22
	6.2 Diagnóstico.....	23
	6.2.1 Tabla 3. Criterios para el diagnóstico del síndrome de Shwachman-Diamond	23
	6.3 Etiología.....	24
	6.3.1 Imagen 1. Unión defectuosa de subunidades ribosómicas en SDS	24
	6.4 Publicación de Reporte de caso.....	25
7	Miopatías relacionadas con proteínas estructurales del músculo estriado	34
	7.1 Definición.....	34
	7.2 Diagnóstico.....	35
	7.3 Etiología.....	35
	7.4 Caso clínico.....	36
	7.4.1 Tabla 4. Descripción de la mutación localizada en el gen MYH7	36

8	Hipoplasia de ramas pulmonares.	38
8.1	<i>Resumen de caso.</i>	38
8.2	<i>Estudio molecular.</i>	38
9	Referencias.	39

Resumen

El presente informe expone las actividades desarrolladas como asistente de investigación en el *Centro de Investigación en Genética y Genómica (CIGGUR)*, *Instituto de Medicina Traslacional (IMT)*, producto de una contribución activa en diversas fases para la implementación de un proyecto que incluyen: la realización de revisiones bibliográficas exhaustivas, la recopilación de datos y diligenciamiento de historias clínicas con anamnesis minuciosas, la correlación fenotipo genotipo mediante la realización de estudios moleculares, así como su análisis detallado, la respectiva interpretación de dichos resultados, el asesoramiento genético y la redacción de artículos e informes técnico-científicos. Las labores desempeñadas durante este proceso y plasmadas en este documento han permitido llevar a cabalidad el objetivo desde el contexto clínico en el rol del pediatra, desde la visión de la genética clínica, de identificar los mecanismos por los cuales se desarrolla la enfermedad, entender las diferentes manifestaciones clínicas y las causas genéticas o genómicas y realizar actividades de prevención mediante el asesoramiento genético; comprendiendo además, que a pesar de la existencia de diferentes actualizaciones en la literatura, aún persisten retos y oportunidades en materia de abordaje, diagnóstico y atención especializada de la población pediátrica.

Abstract:

The present report outlines the activities carried out as a research assistant at the Center for Genetics and Genomics Research (CIGGUR), Institute of Translational Medicine (IMT), as a result of active contribution across various phases for the implementation of a project. These activities include: conducting exhaustive literature reviews, collecting and completing medical records with detailed medical histories, correlating phenotype with genotype through molecular studies and their detailed analysis, interpreting these results accordingly, providing genetic counseling, and drafting technical-scientific articles and reports. The tasks performed during this process and documented in this report have allowed for the successful achievement of the objective within the clinical context in the role of the pediatrician, from the perspective of clinical genetics, aiming to identify the mechanisms underlying disease development, understand different clinical manifestations and genetic or genomic causes, and engage in prevention activities through genetic counseling. It is also understood that despite various updates in the literature, challenges and opportunities persist in the approach, diagnosis, and specialized care for the pediatric population.

1. Producto 1 (revisión narrativa de literatura y reportes de caso).

Genética y genómica de enfermedades raras.

2 Introducción.

Hoy por hoy se reconoce que las malformaciones y los trastornos genéticos constituyen condiciones importantes en el contexto de la morbimortalidad y el cuidado de la salud de la población pediátrica, particularmente cuando en los últimos tiempos se registra una disminución continua de las muertes por causas adquiridas (1).

Los avances de la medicina han cambiado, el perfil de morbimortalidad humana y en particular de los niños. Las inmunizaciones, los antibióticos, la operación cesárea, la tecnología para tratar la prematuridad, la prevención de accidentes y la educación sobre el manejo en casa de los recién nacidos han modificado condiciones como la muerte súbita del lactante, así como el perfil de morbimortalidad en la juventud relacionados todos con factores no genéticos (2,3).

En contraste, las anomalías congénitas tienen una presentación que oscila entre el 3 y 5% de los recién nacidos (4), así como el retraso cognitivo en un 3% (5), siendo explicados en buena parte con etiologías de tipo genético. De acuerdo con la etiología se ha identificado respecto a cromosopatías que la variación del número de copias se presenta alrededor del 10% (6), de la enfermedad mendeliana aproximadamente un 5% (7) y para las enfermedades mitocondriales alrededor del 1% (8).

Alrededor del mundo la evidencia ha identificado la existencia de aproximadamente 7.000 enfermedades raras, huérfanas o también denominadas olvidadas (9), lo que se traduce en una representación del 6 a 8% a nivel mundial (10). Los pacientes con afecciones genéticas constituyen una parte importante de la población mundial con necesidades sanitarias especiales; recalcando que el énfasis en estas patologías se realiza en razón a la complejidad de las necesidades sanitarias de estos pacientes, junto con los factores sociales y económicos, que dificultan el seguimiento médico (11).

Cabe resaltar que alrededor de un 80% de las enfermedades huérfanas tiene un origen genético, y en menor porcentaje pueden tener un origen inmunológico, neoplásico o infeccioso; la importancia de abordar las enfermedades huérfanas es que en Colombia, el panorama de estas enfermedades no difiere al del contexto mundial y a pesar de que existe una normatividad con diferentes actualizaciones, aún persisten retos y oportunidades en materia de abordaje, diagnóstico y atención especializada (12).

El presente trabajo aborda el estudio de algunas enfermedades raras con el objetivo de identificar la causa, los mecanismos por los cuales se desarrolla la enfermedad, entender las diferentes manifestaciones clínicas y las causas genéticas o genómicas y desarrollar actividades de prevención mediante el asesoramiento genético.

3 Definiciones.

Alelo:

Un alelo es una de las dos o más versiones de un gen. Un individuo hereda dos alelos para cada gen, uno de cada padre (13).

Anomalías congénitas:

Las anomalías congénitas pueden definirse como alteraciones estructurales o funcionales que se producen durante la vida intrauterina y pueden identificarse de forma prenatal, en el momento del nacimiento, o a veces sólo pueden detectarse más tarde en la infancia (14).

Asociación genética:

Una asociación es un patrón de múltiples anomalías que se producen de manera concomitante con una frecuencia superior a la aleatoria y que no es una secuencia o un síndrome (15).

Deformidad:

Es una forma anormal, o posición alterada de una parte del cuerpo, causada por fuerzas mecánicas. Estas fuerzas afectan a las estructuras después de su desarrollo inicial (15). Alude a una desviación estructural permanente de la forma o el tamaño normal, que da lugar a una desfiguración, pudiendo ser congénita o adquirida (16).

Displasia:

Las displasias se refieren a anomalías de la histogénesis o formación de los tejidos, localizadas o generalizadas y suelen afectar a la piel, el cerebro, los cartílagos o los huesos (15).

Disrupción:

La disrupción es un defecto estructural de un órgano, una parte de un órgano o una región más amplia del cuerpo, que resulta de la ruptura extrínseca o de una interferencia con un proceso de desarrollo originalmente normal (15).

Enfermedad rara:

Las enfermedades raras son enfermedades que afectan a un número reducido de personas en comparación con la población general y se plantean cuestiones específicas en relación con su rareza, por ejemplo en Europa, se considera que una enfermedad es rara cuando afecta a 1 persona por cada 2000 (17), en Estados Unidos aquella que afecta a menos de 200.000 (18).

Enfermedad huérfana:

Las enfermedades huérfanas son aquellas crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida y con una prevalencia menor de 1 por cada 5.000 personas, comprenden, las enfermedades raras, las ultra huérfanas y olvidadas (19).

Malformación:

La malformación es un defecto estructural de un órgano, parte de un órgano o región más amplia del cuerpo que surge durante la organogénesis, es decir, durante la formación inicial de una estructura, como resultado de un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal (15).

Medicamentos huérfanos:

Son fármacos que no son desarrollados por la industria farmacéutica por razones económicas pero que responden a necesidades de salud públicas (20). Son productos medicinales destinados al diagnóstico, prevención o tratamiento de enfermedades que ponen en riesgo la vida, o muy graves o enfermedades que son raras (21).

Secuencia:

Una secuencia es un patrón de anomalías relacionadas que se derivan de una única anomalía primaria o factor mecánico; representa una cascada de acontecimientos (anomalías) que son consecuencia de una única malformación, alteración o deformación primaria (15).

Trastorno genético:

De igual forma, el trastorno genético alude a un término general utilizado para las enfermedades o síndromes causados por variantes que afectan a genes nucleares o mitocondriales, combinaciones de genes variantes y factores ambientales, o cambios en el número o la estructura de uno o más cromosomas o regiones cromosómicas (22).

4 Normatividad y contexto histórico.

4.1.1 Gráfico 1. Línea de tiempo de normatividad y contexto histórico de las enfermedades huérfanas en Colombia

Ley 1392 de 2010.

Por medio de la cual se reconocen las enfermedades huérfanas como de especial interés y se adoptan normas para garantizar la protección social por parte del Estado colombiano a quienes la padecen.

(23).

2010

2011

Ley 1438 de 2011.

Mediante la cual se establece la denominación de las enfermedades huérfanas y se indica el termino de tiempo de dos años para la actualización del listado a través de acuerdos con la Comisión de regulación en salud (CRES) o el organismo competente.

(24).

Decreto 1954 de 2012.

Por el cual se dictan disposiciones para implementar el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas.

(25).

2012

2013

Acuerdo 537 de 2013.

Por medio del cual se ordena implementar una estrategia para promover la detección temprana, seguimiento, rehabilitación y vigilancia a las personas afectadas por enfermedades huérfanas en el Distrito Capital.

(26).

Resolución 2048 de 2015.

Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas.

(27).

DECRETO 780 DE 2016.

Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social; que establece las condiciones y procedimientos para implementar el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas para el seguimiento de la gestión de las entidades responsables de su atención. (28).

Resolución 651 DE 2018.

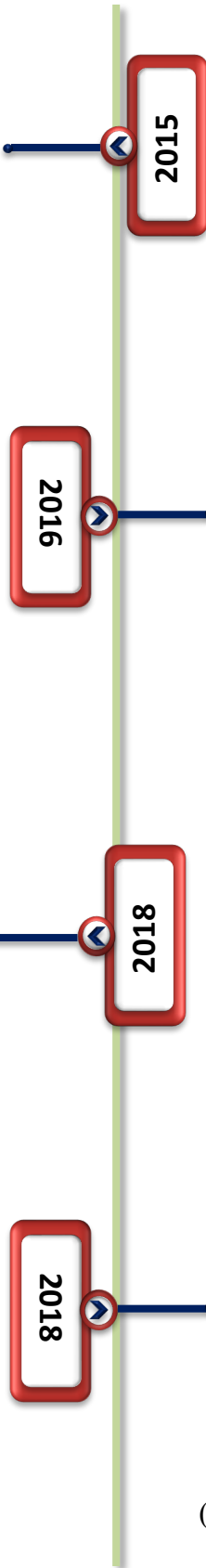
Por la cual se establecen las condiciones de habilitación de los centros de referencia de diagnóstico, tratamiento y farmacias para la atención integral de las enfermedades huérfanas, así como la conformación de la red y subredes de centros de referencia para su atención.

(29).

Resolución 5265 de 2018.

Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas, se establece el uso para la notificación de los casos de enfermedades huérfanas al Sivigila y su disponibilidad permanentemente en el Repositorio Institucional Digital (RID) del Ministerio de Salud y Protección Social.

(30).



5 Asociación VACTERL

5.1 *Definición.*

La asociación VACTERL/VATER se define por la presencia de al menos tres de las siguientes malformaciones congénitas: defectos vertebrales, atresia anal, defectos cardíacos, fístula traqueoesofágica, anomalías renales y anomalías de las extremidades. Además de estas características de los componentes principales, los pacientes también pueden presentar otras anomalías congénitas (31).

La asociación VATER se describió formalmente a principios de la década de 1970, y se definió entonces como la concurrencia no aleatoria de ciertas malformaciones congénitas: defectos vertebrales, atresia anal, fístula traqueoesofágica (FET) con atresia esofágica, y displasia radial y renal; recordando que el término "asociación" se refiere a la concurrencia no aleatoria de un grupo de características clínicas múltiples, pero no implica una causa única subyacente o unificadora; en los años siguientes, basándose en las observaciones de múltiples pacientes, los investigadores propusieron ampliar la definición y el nombre de la enfermedad a VACTERL, incluyendo la presencia de malformaciones cardíacas ("C"), anomalías de las extremidades ("L") además de los anomalías radiales, y anomalías vasculares, como una única arteria umbilical (32).

Numeral en Anexo técnico de la Resolución 5265 de 2018:

No.	Nombre de la enfermedad huérfana v3.0	Código CIE10
2139	VACTERL Hidrocefalia	Q878
2150	Asociación VATER con macrocefalia y ventriculomegalia	Q878
Q878: Otros síndromes de malformaciones congénitas especificados, no clasificados en otra parte		

5.2 Diagnóstico.

Hay que resaltar, que no existe un consenso frente a los criterios diagnósticos de la enfermedad, aunque la mayoría de los clínicos e investigadores lo establecen con la presencia de al menos tres características distintivas de las ya descritas (Tabla 1); otros han hecho énfasis en ciertas características denominadas como "centrales", como la fistula traqueo esofágica o las malformaciones anorrectales. Igualmente, dado que el diagnóstico diferencial es bastante amplio, un análisis clínico y de laboratorio cuidadoso son primordiales.

5.2.1 Tabla 1. Características distintivas de la asociación VACTERL.

Característica	Prueba diagnóstica inicial
Anomalías vertebrales.	Radiografía; ecografía y/o resonancia magnética de la columna vertebral.
Atresia anal.	Examen físico/observación, ecografía abdominal para anomalías genitourinarias.
Malformaciones cardíacas.	Ecocardiograma.
Fístula traqueoesofágica.	Examen físico/observación (estudios de contraste raramente se requieren).
Anomalías renales.	Ecografía renal.
Anomalías de las extremidades.	Examen físico, radiografías.

5.3 Etiología.

Para determinar los aspectos etiológicos de la patología es importante reconocer que los resultados de la asociación dependen del momento teratogénico, la localización, la gravedad y las vulnerabilidades; debido a que la presente asociación constituye una serie de combinaciones blastogénicas con solapamientos fenotípicos que reflejan las propiedades del desarrollo durante esta etapa: las malformaciones derivadas son causalmente inespecíficas, las secuelas teratogénicas están generalmente limitadas por las mismas relaciones embrionarias; además, los procesos tempranos son básicos, integrados y generales, de modo que un efecto específico sobre uno puede afectar a otros de forma secundaria (33).

Una alteración no genética del desarrollo puede afectar a las acciones de los genes estructuralmente normales; por lo tanto, la implicación de genes específicos en la patogénesis del VACTERL no muestra una causa genética (33). Aunque los errores mitóticos suelen causar clones aneuploides poco después de la concepción, los embriones suelen normalizarse a medida que los clones se eliminan rápidamente; aunque generalmente se considera benigna, la evidencia sugiere que la eliminación de clones es la causa principal de la asociación de

anomalías vertebrales, ano-rectales, cardíacas, traqueo-esofágicas, renales y de las extremidades (34).

5.4 Clasificación.

Aún se desconoce una clasificación o categorización estandarizada, no obstante, un estudio en el que se evaluaron los datos de 501 casos con VACTERL nacidos entre 1980 y 2015 registrados en la base de datos central del JRC-EUROCAT (Joint Research Centre-European Surveillance of Congenital Anomalies). Así pues, en la investigación los casos VACTERL se subdividieron en cuatro subtipos predefinidos y mutuamente excluyentes, en función de la presencia de rasgos VACTERL mayores y menores, y de posibles anomalías congénitas fuera del espectro VACTERL (35).

5.4.1 Tabla 2. Criterios menores y mayores para el diagnóstico de asociación VACTERL

Anomalia/Característica	Tipo de criterio
<u>Anomalías vertebrales</u> <ul style="list-style-type: none"> - Defectos de segmentación, las fusiones vertebrales, los defectos costo-vertebrales y las vértebras supernumerarias o ausentes. 	Rasgos VACTERL Mayores
<ul style="list-style-type: none"> - Curvaturas espinales, sin especificación de malformaciones óseas, defectos vertebrales sacros y las anomalías costales. 	Rasgos VACTERL Menores
<u>Anomalías anorrectales:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Todos los tipos de malformaciones anorrectales. 	Rasgos VACTERL Mayores
<ul style="list-style-type: none"> - Malformaciones cloacales complejas (cloaca persistente y extrofia cloacal). 	Rasgos VACTERL Menores
<u>Anomalías cardíacas:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Todas las malformaciones cardíacas estructurales que afectan las cámaras y conexiones cardíacas; que afectan a la aorta; conducto arterioso persistente con edad gestacional ≥ 37 semanas 	Rasgos VACTERL Mayores

<ul style="list-style-type: none"> - Isomerismo de los apéndices auriculares; defectos que afectan a los tabiques; dextrocardia; anomalías que afectan las válvulas, la arteria pulmonar y las grandes venas. 	Rasgos VACTERL Menores
<u>Atresia esofágica/fistula traqueo-esofágica:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - Atresia esofágica y todos los tipos de fistulas traqueo-esofágicas. 	Rasgos VACTERL Mayores
<u>Anomalías renales:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - Agenesia renal y otros defectos de reducción de los riñones; riñones displásicos. 	Rasgos VACTERL Mayores
<ul style="list-style-type: none"> - Hidronefrosis; reflujo vesico-uretero-renal; defectos obstructivos congénitos de la pelvis renal y las anomalías congénitas del uréter. 	Rasgos VACTERL Menores
<u>Anomalías de las extremidades:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - Las anomalías clásicas de los rayos radiales, incluida la aplasia/hipoplasia del pulgar. 	Rasgos VACTERL Mayores
<ul style="list-style-type: none"> - Demás anomalías de las extremidades superiores 	Rasgos VACTERL Menores

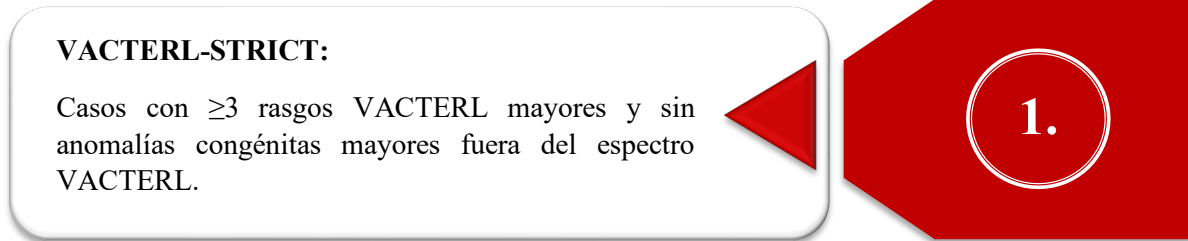
Información tomada de: van de Putte, R., van Rooij, I.A.L.M., Marcelis, C.L.M. et al. Spectrum of congenital anomalies among VACTERL cases: a EUROCAT population-based study. Pediatr Res 87, 541–549 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0561-y>

- Subtipos:

5.4.2 Gráfico 2. Subtipos identificados para el diagnóstico de asociación VACTERL

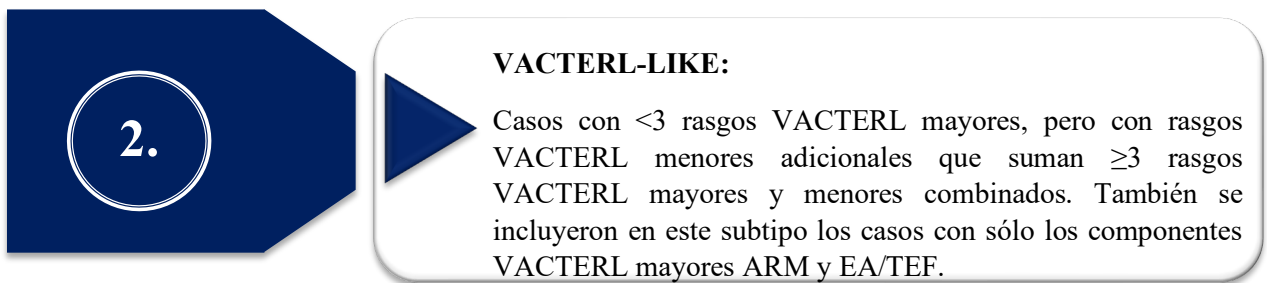
VACTERL-STRICT:

Casos con ≥ 3 rasgos VACTERL mayores y sin anomalías congénitas mayores fuera del espectro VACTERL.



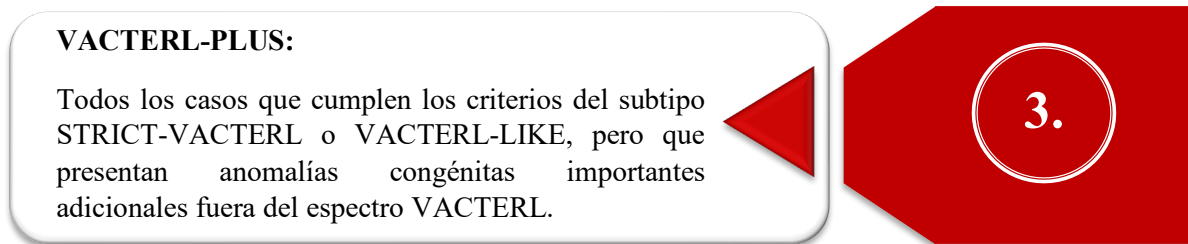
VACTERL-LIKE:

Casos con < 3 rasgos VACTERL mayores, pero con rasgos VACTERL menores adicionales que suman ≥ 3 rasgos VACTERL mayores y menores combinados. También se incluyeron en este subtipo los casos con sólo los componentes VACTERL mayores ARM y EA/TEF.



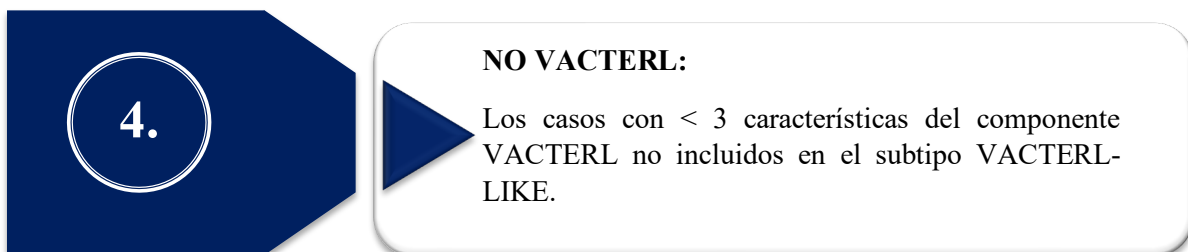
VACTERL-PLUS:

Todos los casos que cumplen los criterios del subtipo STRICT-VACTERL o VACTERL-LIKE, pero que presentan anomalías congénitas importantes adicionales fuera del espectro VACTERL.



NO VACTERL:

Los casos con < 3 características del componente VACTERL no incluidos en el subtipo VACTERL-LIKE.



** Todos los subtipos, los casos pueden tener anomalías congénitas menores adicionales.

Siglas: Anorectal malformations (ARM); tracheo-esophageal fistula (EA/TEF)

5.5 Descripción al examen físico y terminología.

- **Atresia esofágica:**

Esta anomalía congénita ocurre cuando no se da con normalidad el desarrollo del divertículo respiratorio, el cual se produce durante la cuarta semana de gestación, en el momento en que el embrión forma el tubo laringotraqueal que se divide en el esófago y la tráquea, así pues, cuando el tubo laringotraqueal no brota ni se divide correctamente, puede producirse una fístula y/o atresia del esófago (36).

Ocurre en el **50- 80%** de los individuos, por lo que la monitorización de la ingesta oral y del estado respiratorio es primordial a la hora de evaluar a un lactante para un posible diagnóstico.

- **Anomalías vertebrales:**

Las anomalías vertebrales características incluyen defectos de segmentación y pueden ir acompañadas de anomalías costales y/o curvaturas espinales anormales; además de las anomalías vertebrales francas, puede ocurrir médula espinal anclada, especialmente en aquellos con características caudales como malformación anorrectal y/o anomalías urogenitales. Así pues, la médula espinal anclada puede coexistir con anomalías como lipomas del filum terminal o del cono medular, quistes ependimarios intramedulares, meningocele y siringohidromielia (37).

Descritas en el **60-90%** de los individuos con la patología, pueden afectar a cualquiera de las vértebras, una o varias vértebras y variar en gravedad.

- **Malformaciones anorrectales:**

Frecuentemente van acompañadas de anomalías genitourinarias (incluidas malformaciones cloacales complejas; el momento y el abordaje quirúrgico pueden diferir drásticamente según el tipo de malformación anorrectal y de las anomalías relacionadas, como las malformaciones genitourinarias. (37).

Se reportan en el **55-90%** de los individuos afectados; la detección de manera temprana tanto de las anomalías anorrectales como genitourinarias es fundamental para prevenir infecciones y preservar la función renal.

5.6 Enfoque diagnóstico.

Se reconoce que existen dificultades para definir la enfermedad, y de igual manera no existe un enfoque estándar para el diagnóstico inicial de un neonato con asociación VACTERL, lo cual puede obstaculizar el estudio etiológico; retrasar las intervenciones terapéuticas contribuyendo potencialmente a una mayor morbimortalidad (37). Por lo que los siguientes apartados resaltan las evaluaciones a seguir para no presentar omisiones durante el diagnóstico de estos pacientes:

Examen físico



Un examen con énfasis neurológico/muscular periférico, que incluya:

- La evaluación de los reflejos (tendinosos profundos y primitivos), del tono muscular (incluido el rectal) y la respuesta a la estimulación táctil, puede dilucidar signos de patología de la médula espinal relacionada con la médula anclada y/u otras anomalías vertebrales.
- Identificar los signos de malformaciones anorrectales y anomalías genitourinarias que la acompañan (p. ej., masa abdominal o hidrocolpos). Este examen debe intentar delinear el tipo de anomalía, incluidos los signos de fístulas rectourinarias, que pueden justificar estudios adicionales.
- Realizar un intento de pasar una sonda nasogástrica, de estar presente una alteración traqueoesofágica los hallazgos clínicos serán, por ejemplo, el aumento de las secreciones orales, los signos de dificultad respiratoria y la asfixia durante la alimentación o la imposibilidad del paso de la sonda.
- La exploración física para evaluar las anomalías de las extremidades que afecten a cualquiera de ellas, además de las anomalías radiales aisladas, debe formar parte de la evaluación general.

Ayudas imagenológicas



- Las radiografías iniciales para detectar anomalías vertebrales deben incluir:
 - Vistas sacras específicas para permitir la inferencia del grado de regresión caudal (mediante el cálculo del índice sacro), lo que puede informar el pronóstico relacionado con la continencia.
 - Imágenes adicionales, como la resonancia magnética o una tomografía computarizada tridimensional para delinear malformaciones complejas, aunque se deben considerar cuestiones relacionadas con la exposición a la radiación y el riesgo de sedación.

- Las imágenes para detectar la presencia de una médula espinal anclada también deben ser parte del estudio inicial. La resonancia magnética es la modalidad más sensible, pero la ecografía se considera una herramienta de detección adecuada y tiene la ventaja de estar fácilmente disponible, ser eficiente, asequible y evitar la sedación. En general, la ecografía para evaluar el cordón anclado se puede realizar hasta aproximadamente los tres meses de edad.
- En circunstancias poco claras, una radiografía lateral en mesa cruzada puede ayudar a evaluar la anatomía rectal distal, incluso en busca de signos de malformaciones anorrectales (p. ej., una columna de aire en el recto distal).
- Se debe realizar una ecografía abdominal para evaluar las anomalías genitourinarias que la acompañan.
- Para el enfoque cardiovascular será de utilidad la realización de un ecocardiograma transtorácico para detectar y caracterizar malformaciones cardíacas, sumado a un electrocardiograma que puede identificar alteraciones eléctricas no determinadas por el ecocardiograma; y de acuerdo con los hallazgos pueden ser necesarias técnicas adicionales, como la resonancia magnética cardíaca. Si se planean intervenciones quirúrgicas, está indicada una delineación cuidadosa de cualquier anomalía vascular acompañante (p. ej., con ecografía Doppler de la zona afectada; en casos complejos, deben incluirse estudios como la angiografía por resonancia magnética).
- En la evaluación de las malformaciones traqueoesofágicas puede emplearse la radiografía en la que se visualizará: el enrollamiento de la sonda nasogástrica o la ausencia de burbujas gástricas.
- La realización de una ecografía craneal en la infancia puede utilizarse para detectar la hidrocefalia.

Otras conductas



- Se deben administrar líquidos y nutrición por vía intravenosa, y se debe colocar una sonda nasogástrica/orogástrica para mantener el estómago descomprimido y disminuir el riesgo de vómitos y aspiración relacionada.
- Los antecedentes médicos y familiares y la exploración física por parte de un genetista clínico y un asesor genético pueden revelar claves para dirigir las pruebas genéticas, así como suscitar otras investigaciones relacionadas con los hallazgos específicos.
- A medida que la secuenciación a gran escala se hace más accesible y precisa, técnicas como la secuenciación del genoma o del exoma completo, o la secuenciación paralela de muchos genes, pueden ser una forma eficaz de interrogar a múltiples genes y buscar nuevas causas de la enfermedad.

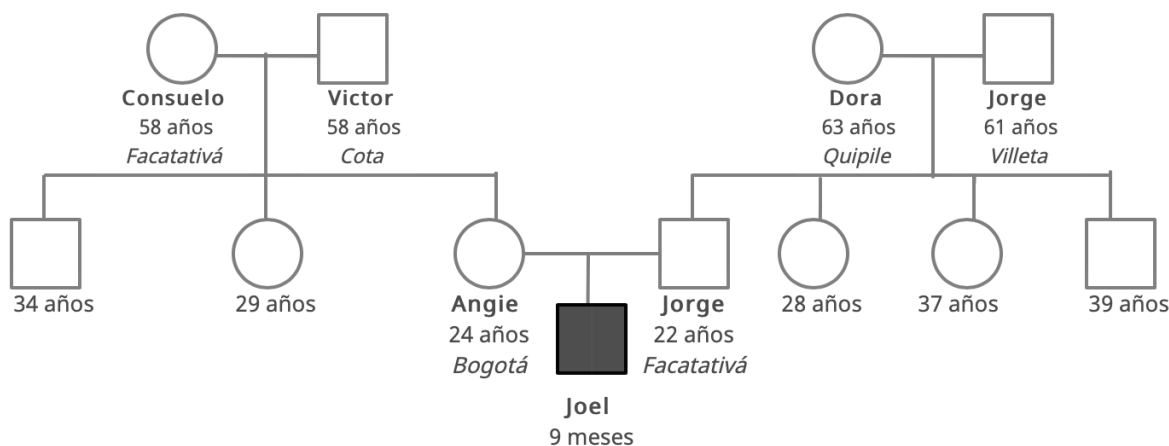
5.7 Reporte de Caso.

Se trata de un paciente masculino de 9 meses de edad, que desde el nacimiento presenta estancia hospitalaria prolongada debido a la identificación de múltiples malformaciones congénitas, dadas por: atresia anal sin fistula en cuanto a lo gastrointestinal, dextrocardia a nivel cardiovascular, con espina bífida y agenesia del hueso sacro en cuanto al sistema osteomuscular, con hipospadias no especificadas y criptorquidia derecha a nivel del sistema genitourinario, y polidactilia preaxial en mano derecha en cuanto a las extremidades. Así pues, al nacimiento debido a malformación anal fue intervenido quirúrgicamente para realización de colostomía. Debido a lo anterior, madre refería haber consultado previamente a consulta especializada por genética, sin embargo, no recordaba el diagnóstico referido y mencionaba que no se realizó ningún estudio en dicha oportunidad.

En cuanto a la historia familiar, la madre presentó como primera gestación un aborto espontáneo a las ocho semanas de gestación, cuya causa no fue estudiada en dicho momento.

No existen antecedentes familiares de afectados por esta patología, ni otras condiciones semejantes ni otras enfermedades de probable etiología genética.

5.7.1 **Gráfico 3. Genograma familiar de paciente con asociación VACTERL.**



Al examen físico se observó paciente en aceptables condiciones generales, con malformaciones ya descritas, cuyo fenotipo sería compatible con la asociación VACTERL del subtipo STRICT debido a que se trataría de un caso con presencia de más de tres características mayores para el diagnóstico de esta enfermedad (malformaciones de la columna vertebral, no asociadas a la escoliosis incluyendo la ausencia congénita de la misma, sumado a la ausencia congénita, atresia y estenosis de recto con o sin fístula, también otros defectos de reducción del riñón y pulgares accesorios); no obstante, se podría tener en cuenta

como diagnóstico diferencial el síndrome Currarino caracterizado por la triada de malformaciones anorrectales, masa presacra y anomalías sacras.

Teniendo en cuenta que una de estas tendría una etiología mendeliana y la otra persiste siendo desconocida o derivada de microdeleciones y, ambas, siendo enfermedades raras, para proceder con la definición de causa etiológica, confirmación diagnóstica, y análisis de conductas clínicas pertinentes se consideró pertinente solicitar un exoma con conteo de número de copias.

5.8 *Estudio molecular*

Para la evaluación de la etiología de la patología del paciente se realizó un exoma de conteo de número de copias, considerando lo siguiente:

- La asociación VATER/VACTERL (VACTERL) se define como la aparición no aleatoria de anomalías congénitas: Anomalías vertebrales, anales, cardíacas, traqueoesofágicas, renales y de las extremidades. Como todavía no se ha identificado ningún gen candidato inequívoco, los pacientes se diagnostican fenotípicamente.
- Algunas investigaciones se han centrado en un enfoque basado en trastornos monogénicos, estudiando si las variantes en los genes candidatos están implicadas en la etiología del VACTERL o en las características individuales del mismo, tales como: Malformación anorrectal (ARM) o atresia esofágica con o sin fistula tráqueo-esofágica (EA/TEF).
- Utilizando sondas de inversión molecular, se secuenció un panel de genes candidatos de 56 genes en tres grupos de pacientes: VACTERL (n = 211), ARM (n = 204) y EA/TEF (n = 95). Se priorizaron y validaron mediante secuenciación Sanger las variantes con pérdida de función (LoF) y otras variantes missense probablemente patogénicas. Se comprobó la segregación de las variantes validadas y se reevaluó clínicamente a los pacientes (38).
- Para el caso particular del gen de la Proproteína Convertasa Subtilisina/Kexina Tipo 5 (PCSK5) se consideró un candidato muy interesante en este contexto; sin embargo, no identificaron variantes de pérdida de función en PCSK5, lo que coincide con un estudio previo entre 39 pacientes VACTERL (39). Adicionalmente, se han descrito varias variantes no sinónimas en el motivo rico en cisteína (CRM) del gen PCSK5 en pacientes con la asociación VACTERL como gen potencialmente responsable de esta afección (39,40).
- En paralelo, también hay investigaciones que han descrito el gen FUZ, que codifica una proteína de polaridad celular planar (PCP) implicada en la ciliogénesis y el

movimiento celular direccional (41); no ha sido del todo relacionado con esta patología, ha sido planteada en varios casos, pero se ha identificado en defectos del tubo neural (38).

- Adicionalmente, para el caso del gen MID1 codifica una ubiquitina ligasa E3 que pertenece a la familia Tripartite Motif (TRIM), de ahí también el nombre TRIM18, además es una proteína de unión a microtúbulos que se encuentra en complejo con la subunidad catalítica de PP2A (PP2Ac) y su subunidad reguladora alfa 4 ($\alpha 4$), que hasta la fecha, se han descrito varios sustratos y mediadores de MID1, lo que aporta pruebas de su implicación en una plétora de procesos biológicos esenciales, especialmente durante el desarrollo embrionario (42).
- En el estudio de Romy van de Putte y colaboradores en 7 de los 510 pacientes (1,4%), se identificaron variantes patogénicas o probablemente patogénicas en SALL1, SALL4 y MID1, genes que están asociados con el síndrome de Townes-Brocks, Duane-radial ray y Opitz-G/BBB; que siempre incluirían ARM o EA/TEF, en combinación con al menos otras dos características VACTERL (38).
- Otro gen es el Cep170 que constituye una proteína del centrosoma que sirve como marcador de centriolos maduros, pero no se ha descrito su posible implicación en los cilios (43).
- La falta de identificación de mutaciones en uno o unos pocos genes en un gran porcentaje de pacientes confirma que la asociación VACTERL sigue siendo un grupo heterogéneo de trastornos raros difícil de abordar.

Hasta el momento, no ha sido posible documentar mutaciones en ninguno de los genes descritos previamente, no obstante, se siguen evaluando otras opciones que permitan realizar una correlación genotipo-fenotipo.

6 Síndrome Shwachman-Diamond

6.1 *Definición.*

El síndrome de Shwachman-Diamond (SDS) es una ribosomopatía recesiva, caracterizada por la insuficiencia de la médula ósea y la insuficiencia pancreática exocrina (IPE), a menudo asociada a anomalías del neurodesarrollo y del esqueleto; causada por mutaciones bialélicas de pérdida de función en el gen SBDS (44), en aproximadamente el 90% de los individuos, el cual está situado en el cromosoma 7q11 (45).

De igual forma, frecuentemente se observa que la insuficiencia de la médula ósea se asocia a una predisposición al síndrome de mielodisplasia o a la leucemia aguda, en particular a la leucemia mieloide aguda. Los síntomas muy tempranos o la citopenia en el momento del diagnóstico son signos potenciales de complicaciones hematológicas graves, malignas o no malignas; en raras ocasiones, se ha informado de que la hipoglucemia es una característica de presentación de este síndrome. Se constituye como un síndrome poco frecuente, con una incidencia estimada de 1/76.000; viéndose afectados muchos sistemas corporales diferentes, como el esquelético, el cardíaco, el endocrino, el nervioso, el hepático y el inmunológico, aunque no están afectados de forma universal en todos los pacientes, ni siquiera dentro de las mismas cohortes familiares (44,45).

Numeral en Anexo técnico de la Resolución 5265 de 2018:

No.	Nombre de la enfermedad huérfana v3.0	Código CIE10
1917	Síndrome de Shwachman-Diamond	D610

6.2 Diagnóstico.

La disfunción de la médula ósea y del páncreas, tal y como se describe en las directrices de consenso más recientes (Tabla 3), son las características clínicas clásicas del SDS. Sin embargo, en el registro norteamericano del SDS, sólo el 51% (19 de 37) de las personas con mutaciones bialélicas del SBDS presentaron los hallazgos clásicos de neutropenia con esteatorrea.

6.2.1 *Tabla 3. Criterios para el diagnóstico del síndrome de Shwachman-Diamond*

Criterios Diagnósticos

Mutaciones bialélicas del SDS conocidas o previstas como patógenas, o mutaciones en otros genes asociados al SDS DNAJC21, ELF1, SRP54 (autosómico dominante).

Diagnóstico clínico

Características hematológicas (presentes en al menos dos ocasiones)

- Neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos <1500)
- Anemia o macrocitosis (no explicada por otras causas, como la deficiencia de hierro/B12)
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas <150.000) en al menos dos ocasiones
- Hallazgos en la médula ósea
 - Hipocelularidad para la edad
 - Mielodisplasia
 - Leucemia
 - Anomalías citogenéticas

Características pancreáticas

- Niveles reducidos de enzimas pancreáticas relevantes para la edad
 - Tripsinógeno <3 años
 - Isoamilasa >3 años
- Niveles bajos de elastasa fecal
- Características de apoyo
 - Imágenes pancreáticas anormales con lipomatosis
 - Excreción fecal de grasa elevada >72 horas

Características adicionales de apoyo

- Anomalías esqueléticas, incluyendo distrofia torácica
- Problemas neurocognitivos/de comportamiento
- Estatura inexplicable inferior al tercer percentil
- Familiar de primer grado con SDS

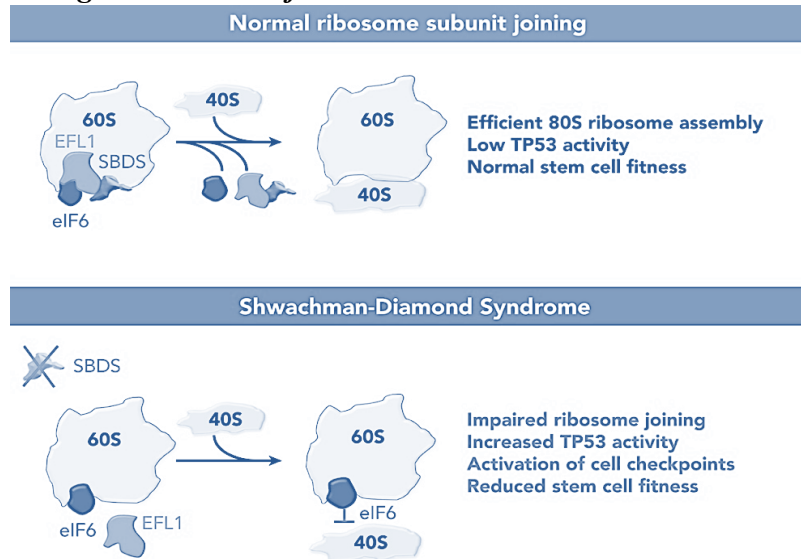
Adaptado de Dror Y, Donadieu J, Koglmeyer J, et al. Draft consensus guidelines for diagnosis y tratamiento del síndrome de Shwachman-Diamond. Ann N Y Acad Sci 2011;1242(1):43.

6.3 Etiología.

La mayoría de los pacientes con SDS presentan mutaciones bialélicas en la línea germinal del gen SBDS, que es un componente esencial y altamente conservado de la vía de ensamblaje del ribosoma (46). De esta manera, se reconoce a los ribosomas como complejos ribonucleoproteicos compuestos por ARN y proteínas ribosómicas, que llevan a cabo el proceso esencial de traducción de secuencias de ARN mensajero a proteínas; cabe resaltar que como respuesta a los cambios en la expresión génica los mecanismos de control de calidad y puntos de control regulatorio han evolucionado para garantizar la maduración eficiente de los ribosomas y la traducción coordinada (47).

La biogénesis del ribosoma comienza en el nucléolo con la transcripción del ARN preribosómico por la ARN polimerasa I; posteriormente, el ARN preribosómico naciente se somete a un extenso plegamiento, modificaciones bioquímicas y procesamiento nucleolítico para generar los componentes maduros del ARNr que se incorporarán a las subunidades ribosómicas 60S grande y 40S pequeña; irá ocurriendo su maduración mediante la participación de múltiples factores de ensamblaje, hasta llegar al paso final de maduración de la subunidad ribosómica 60S naciente que requiere la eliminación del factor anti-asociación eIF6 por parte de la guanosina trifosfato hidrolasa (GTPasa) EFL1 y su cofactor esencial SBDS (Imagen 1).

6.3.1 **Imagen 1. Unión defectuosa de subunidades ribosómicas en SDS.**



Christopher R. Reilly, Akiko Shimamura, Predisposition to myeloid malignancies in Shwachman-Diamond syndrome: biological insights and clinical advances, Blood, 2023.

La deficiencia de SBDS da lugar a un deterioro de la unión de subunidades ribosómicas debido a la incapacidad de eliminar eIF6 de la subunidad 60S naciente (48), lo que conduce a un deterioro de la capacidad de traducción, a una reducción de la aptitud de las células madre hematopoyéticas y a un aumento de la regulación de la actividad de TP53; por lo que, al incrementarse el estrés de traducción se produce un desgaste de las células madre específicas del tejido a través de la senescencia o la apoptosis, que puede ser rescatado por el knockout de TP53 (49).

6.4 *Publicación de Reporte de caso.*

Síndrome de Shwachman-Diamond, su rareza desafía el diagnóstico de esta condición rara.

Shwachman-Diamond syndrome, its rarity challenges the diagnosis of this rare condition.

Paula Sotaquirá^{1*} <https://orcid.org/0009-0003-8520-0422>

Diana Carolina Sierra-Díaz² <https://orcid.org/0009-0003-7892-9901>

Dora Janeth Fonseca-Mendoza² <https://orcid.org/0000-0002-7323-6570>

Carlos M. Restrepo² <https://orcid.org/0000-0001-6410-0084>

¹Residente de Pediatría, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

²Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Centro de Investigación en Genética y Genómica (CIGGUR), Instituto de Medicina Traslacional (IMT), Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

*Autor para la correspondencia: paula.sotaquir@urosario.edu.co

RESUMEN.

Introducción: El síndrome Shwachman-Diamond (SDS) es una condición multisistémica cuyo diagnóstico es frecuentemente elusivo o tardío, debido a la heterogeneidad de signos y

síntomas; causado por mutaciones bialélicas del gen *SBDS* con pérdida de función de la proteína para la cual codifica.

Objetivo: es presentar una adolescente afectada con SDS, una condición hematológica rara, y mostrar los hallazgos moleculares de una variante homocigota localizada en un sitio canónico de *splicing* para el gen *SBDS*.

Presentación del caso: Adolescente femenina de 14 años con talla baja, retraso cognitivo y pancitopenia, además de múltiples infecciones bacterianas y virales tórpidas; pruebas hematológicas mostraron anemia, leucopenia y neutropenia. El cariotipo fue normal, 46,XX y la secuenciación del gen *SBDS* permitió identificar una variante patogénica.

Conclusiones: El diagnóstico clínico y de laboratorio del SDS siempre ha sido un reto porque los signos y síntomas se sobreponen con los de muchas otras entidades. Se identificó la variante c.258+2T>C en el gen *SBDS* en estado homocigoto. El análisis molecular permitió establecer un diagnóstico de precisión, la correlación genotipo fenotipo y el asesoramiento genético.

Palabras clave: Reporte de caso, síndrome Shwachman-Diamond, secuenciación de siguiente generación, secuenciación de Sanger.

ABSTRACT.

Introduction: Shwachman-Diamond syndrome (SDS) is a multisystemic condition whose diagnosis is often elusive or delayed due to heterogeneity of signs and symptoms; caused by biallelic mutations of the *SBDS* gene with loss of function of the protein for which it encodes.

Objective: to present an adolescent affected with SDS, a rare hematological condition, and to show the molecular findings of a homozygous variant located in a canonical splicing site for the *SBDS* gene.

Case presentation: Fourteen-year-old female adolescent with short stature, cognitive delay, and pancytopenia, in addition to multiple torpid bacterial and viral infections; hematologic tests showed anemia, leukopenia and neutropenia. Karyotyping was normal, 46,XX, and sequencing of the *SBDS* gene allowed identification of the pathogenic variant.

Conclusions: Clinical and laboratory diagnosis of SBDS has always been challenging because the signs and symptoms overlap with those of many other entities. The variant c.258+2T>C in the *SBDS* gene was identified in homozygous state. Molecular analysis

allowed the establishment of an accurate diagnosis, genotype-phenotype correlation, and genetic counseling.

Keywords: Case report, Shwachman Diamond syndrome, next-generation sequencing, Sanger sequencing.

Introducción:

El síndrome Shwachman-Diamond (SDS) es una condición hereditaria rara que se presenta con insuficiencia de la médula ósea y del páncreas exocrino, a menudo asociada a anomalías del neurodesarrollo y del esqueleto (44). SDS es causado por mutaciones bialélicas de pérdida de función en el gen *SBDS* (codifica para la proteína de ensamblaje del ribosoma denominada proteína del síndrome Shwachman Bodian-Diamond (SBDS) (50)) en cerca del 90% de los casos, reconociéndose también variantes patogénicas bialélicas causales en los genes *DNAJC21*, *EFL1* o una variante patogénica heterocigota en el gen *SRP54* (51).

SDS es una condición multisistémica cuyo diagnóstico es frecuentemente elusivo o tardío, debido a la heterogeneidad y sobreposición de signos y síntomas con otras entidades similares, estos son: displasia esquelética con estatura baja, retraso del crecimiento, anomalías del comportamiento o de la función cognitiva, manifestaciones oculares y dentales, defectos de tabiques cardiacos, arritmias, disfunción ventricular izquierda, necrosis miocárdica, hepatomegalia y pruebas de función hepática alteradas, disfunción pancreática exocrina, esteatorrea, y una variedad de alteraciones hematológicas como anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia y un riesgo de síndromes mielodisplásicos. Infecciones recurrentes y tórpidas tanto virales y bacterianas afectando múltiples sistemas (52,53).

Después de sospechar el diagnóstico de esta condición rara, se presenta un caso de SDS en quien se estableció el diagnóstico molecular de precisión con el hallazgo de una variante patogénica homocigota para el gen *SBDS*, se presenta una correlación fenotipo genotipo y se ofreció asesoramiento genético.

Presentación de caso clínico:

Es una persona de 14 años, con trastorno deglutorio desde el nacimiento, el desarrollo psicomotor mostró retraso respecto a hitos con sostén cefálico a los 2 meses, rollos a los 6, sedestación a los 7 y bipedestación parcial a los 9; recibió terapia física y fonoaudiología. Usaria de gastrostomía a los 8 meses de edad; estancias hospitalarias prolongadas y repetidas por neutropenia severa, múltiples episodios infecciosos, respiratorios y cutáneos de evolución tórpida, varicela complicada con choque séptico, bacteriemia por *Pseudomona sp.*

y fascitis en mano, en región perianal y en la pierna derecha. Requirió colostomía desde 2018 hasta 2022, corregida con anorrectoplastia sagital posterior y electroestimulación perineal. El crecimiento pondoestatural se ha mantenido por debajo de -2DS (Tabla 1).

Al examen físico se observó peso 35 kg y talla de 115cm (<P1, -6.58 DE), índice de masa corporal (IMC) de 26.47 (P96, 1.78 DE), indicando sobrepeso y talla baja para la edad. Se observó cabello delgado, escaso, línea de implantación frontal alta, cara triangular, frente amplia, cejas escasas, pestañas cortas, nariz ancha, narinas hipoplásicas, filtro corto, mejillas prominentes; pabellones auriculares grandes, rotados posteriormente; vello sobre labio superior; cuello normal; con tórax normal, glándulas mamarias Tanner 3, vello axilar presente; abdomen globoso con cicatrices de gastrostomía y colostomía; extremidades simétricas, falanges proximales en flexión palmar y dedos en cuello de cisne en ambas manos; en la piel se observaron lesiones cicatrizales remanentes por varicela.

En la Tabla 2 se describen algunos resultados paraclínicos de la paciente. A los 6 años el mielograma y la citometría mostraron 70% de celularidad y relación mieloeritroide 2:1; a los 11 años se evidenció disminución de la línea granulocítica.

A los 12 años recibió prueba cognitiva WISC con hallazgos de: *“desempeño que tiende a encontrarse muy por debajo de lo esperado para una persona de su edad y su etapa de desarrollo”* y *“dificultades en el área del lenguaje, el razonamiento perceptual, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento”*.

La resonancia magnética cerebral a los 6 años mostró: *“Parénquima encefálico sin lesiones focales; cambios inflamatorios pansinusales moderados a severos; otomastoiditis bilateral; los complejos para los pares craneales VII y VIII, así como las estructuras del oído interno tienen apariencia normal y simétrica”*.

Estudios moleculares:

Amplificación por PCR de las regiones codificantes e intrónicas del gen SBDS.

A partir del ADN genómico extraído mediante la técnica de salting out, se realizó amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con oligonucleótidos de amplificación específicos. Seguidamente se realizó secuenciación de Sanger a partir del producto de PCR. La secuenciación fue realizada con los oligonucleótidos utilizados para la amplificación en Macrogen (Seúl, Corea del Sur).

A partir del ADN genómico extraído mediante la técnica de salting out, se realizó amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con oligonucleótidos de amplificación específicos.

Las regiones codificantes e intrónicas del gen SBDS fueron amplificadas a partir de ADN genómico. Se diseñaron oligonucleótidos de amplificación mediante el software

<https://primer3.ut.ee/>, teniendo como molde la secuencia curada del gen (NM_016038.4), los cuales fueron denominados como: H_SBDS_EX2_F y H_SBDS_EX2_R. Las secuencias de los oligonucleótidos de amplificación se describen en la tabla 2.

Tabla 3. Oligonucleótidos de amplificación del ORF de SBDS.

Región	Secuencia del primer	
Intrones y exón SBDS (692 pb)	H_SBDS_EX2_F	tgagcaaatggaaggcaaatcgg
	H_SBDS_EX2_R	tgcttggttagctttcctccagaa

Las regiones codificantes e intrónicas del gen SBDS se amplificaron mediante una mezcla de reacción de PCR con un volumen final de 25 μ l, compuesta por 100ng de ADN, 12.5 μ l de Master Mix (Promega) y 0.8 μ M de cada uno de los primers. Se completó el volumen final con agua libre de nucleasas. Las condiciones de la PCR se describen en la tabla 3.

Tabla 4. Condiciones de la PCR para la amplificación de las regiones intrónicas y codificante del gen SBDS.

Fases de la PCR		Duración	Número de ciclos
Desnaturalización inicial	95°C	10 minutos	1
Desnaturalización	95°C	40 segundos	30
Anillamiento	62°C	40 segundos	
Extensión	72°C	45 minutos	
Extensión final	72°C	10 minutos	1

La confirmación de la amplificación fue realizada mediante la electroforesis del producto de PCR en un gel de agarosa al 1%, en buffer TBE 1X. Se verificó el tamaño del fragmento obtenido por medio de la comparación con el patrón del peso molecular 1kb *Plus DNA Ladder* (Invitrogen).

Secuenciación de Sanger

Seguidamente se realizó secuenciación de Sanger a partir del producto de PCR. La secuenciación fue realizada con los oligonucleótidos utilizados para la amplificación en Macrogen (Seúl, Corea del Sur).

Resultados de la secuenciación de Sanger de paciente.

Se identificó una variante en estado homocigoto para el gen *SBDS* anotada de la siguiente manera: c.258+2T>C), descrita en la literatura con compromiso de un solo nucleótido, como consecuencia molecular el compromiso de un sitio donante de empalme, y, en lo funcional con un efecto sobre el splicing de ARN (ácido ribonucleico) (Figura 1a).

Resultados de la secuenciación de Sanger de la progenitora.

Para confirmar el hallazgo se realizó la secuenciación de ADN en la madre sospechándose un estado de portadora sana. A partir de una muestra de sangre venosa se efectuó extracción de ADN genómico total por técnicas convencionales y se amplificó por PCR la región genómica del gen *SBDS* que contenía la variante identificada en el análisis de exoma realizado previamente (*SBDS* c.258+2T>C). El amplicón fue purificado por medio de fosfatasa alcalina y exonucleasa I y secuenciado directamente en la totalidad de su longitud. La secuencia de la madre fue comparada con la secuencia de referencia. La numeración de los nucleótidos se inició con respecto a la primera adenina (A) del codón de inicio ATG en la posición 1. En la secuencia del gen *SBDS* se identificó la variante c.258+2T>C en estado heterocigoto (Figura 1b).

Discusión:

La paciente presentó signos y síntomas clínicos inespecíficos desde recién nacida, seguida de incremento de infecciones bacterianas recurrentes y virales en la etapa escolar y estabilidad parcial desde la adolescencia. En la literatura se describen las principales características clínicas del SDS: en 156 pacientes, las tres principales características fueron citopenia (94%, en particular neutropenia), disfunción pancreática exocrina (83%) y retraso del crecimiento (83%), dos de los cuales se documentaron en nuestra paciente. (54) La edad media de aparición de SDS fue 1,9 meses y el diagnóstico se establece a los 15,6 meses; para el presente caso, las manifestaciones de la enfermedad se presentaron desde el nacimiento y el diagnóstico se realizó a los 12 años y se confirmó a los 14, (54) mediante exoma clínico y secuenciación de Sanger, respectivamente. La escritura del presente artículo se justifica precisamente porque estimamos que el diagnóstico fue tardío probablemente por la falta de conocimiento de esta condición rara entre los clínicos y la carencia de una prueba genética que acercara el diagnóstico de precisión.

Con los hallazgos clínicos, de laboratorio, la historia natural y las pruebas genéticas se estableció como la variante causal homocigota anotada como *SBDS*: c.258+2T>C, descrita previamente como patogénica, la cual es una de las dos mutaciones más comunes descritas,

que son c.183-184TA>CT y c.258+2T>C. (55) El SDS es una condición de herencia autosómica recesiva por lo que requiere la presencia de dos alelos mutantes uno segregado de cada progenitor, (45) aunque la mitad de los casos son heterocigotos compuestos con una combinación de la mutación c.183-184TA>CT y c.258 +2T>C. (55)

La mutación identificada SBDS c.258 +2T>C, en la paciente, afecta un sitio de empalme donante del intrón 2, que resulta en la delección de 8 pares de bases y genera un corrimiento del marco de lectura de la proteína, la cual es truncada en el aminoácido 84, cambiando una cisteína por un codón de parada. (56)

En adición, la literatura muestra más de 20 mutaciones identificadas hasta la fecha para este gen y otros como *DNAJC21*, *SRP54*, *ELF6* y *ELF1*. (57) La función del gen SBDS, es participar en la biogénesis de los ribosomas, la estabilización del huso mitótico y la segregación cromosómica previa a la mitosis (58); por lo tanto, la disfunción de este gen estaría relacionada con defectos graves del ciclo celular y la mitosis que se manifiestan predominantemente en aquellos tejidos con alta tasa de mitosis como las hematológicas, las funciones inmunológicas, el crecimiento pondoestatural, el neurodesarrollo, y probablemente, las demás alteraciones multisistémicas. Recomendamos que ante la sospecha del SDS se realice una prueba que incluya la secuenciación completa y el análisis de delecciones y duplicaciones para estos cinco genes.

El abordaje del SDS requiere el trabajo multidisciplinario liderado por hematólogos en clínicas especializadas en condiciones hematológicas hereditarias donde se puedan orientar las pruebas genéticas adecuadas, ofrecer tratamiento y asesoramiento genético para la identificación de portadores y medidas de prevención de nuevos casos.

Conclusiones:

El síndrome Shwachman-Diamond es una condición multisistémica rara, muchas veces no diagnosticada, que podría manifestarse desde el nacimiento con citopenias, disfunción pancreática exocrina, retraso del crecimiento y se acompañan de inmunodeficiencia. El diagnóstico requiere de la sospecha clínica y se confirma mediante pruebas genéticas que indican de manera precisa el gen, la mutación, el subtipo de la enfermedad y orientar las mejores medidas terapéuticas de acuerdo con los hallazgos. El uso de las pruebas genéticas adecuadas permite en adición ofrecer asesoramiento genético y medidas de prevención de nuevos afectados en las familias portadoras.

Figuras y tablas:

Tabla 1. Mediciones de paciente con SDS desde los 5 a 8 años.

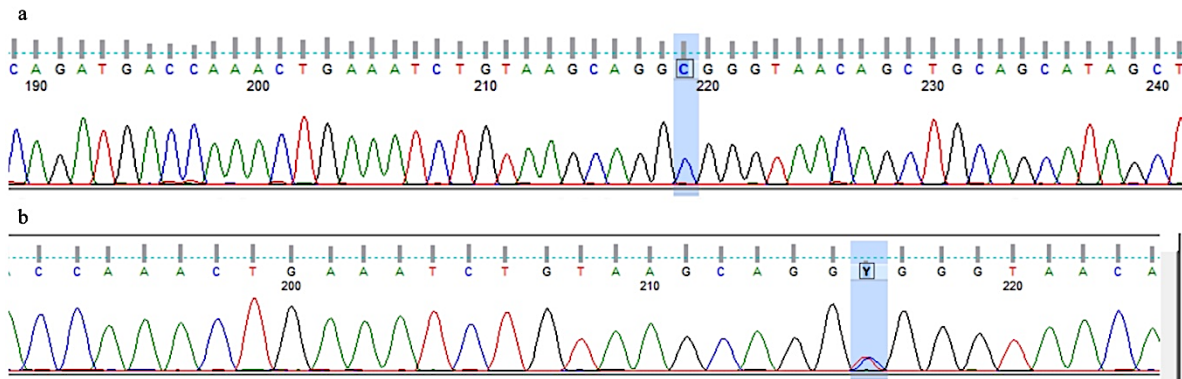
Fecha de consulta	Edad	Mediciones		
		Peso (Kg)	Talla (cm)	IMC (Kg/cm)
17/08/2012	5 años	10.7	89.2	13.4
17/10/2012	5 años 2 meses	11.3	90	13.9
29/01/2013	5 años 5 meses	11.5	92	13.6
01/08/2013	6 años	12.3	93.5	14
05/11/2013	6 años 3 meses	12.8	94	14.4
03/12/2013	6 años 4 meses	13	96	14.7
17/01/2014	6 años 5 meses	12.8	96.5	13.7
25/08/2014	7 años	13.8	99	14
28/04/2015	7 años 8 meses	14.9	101.5	14.32

Tabla 2. Hemogramas de paciente con SDS.

Parámetro/Fecha resultado	6/07/2009	4/08/2010	17/11/2020	5/07/2022
<i>Leucocitos</i>	10.600/uL	4.880/uL	2.640/uL	3.270/uL
<i>Neutrófilos</i>	3.930/uL	1.050/uL	140/uL	460/uL
<i>Linfocitos</i>	4.320/uL	3.290/uL	2.320/uL	2.590/uL
<i>Hemoglobina</i>	11.5g/dL	10.8g/dL	12.9g/dL	13.8g/dL
<i>Hematocrito</i>	34.2%	33.8%	35.9%	41.7%
<i>Plaquetas</i>	198.000/uL	148.000/uL	152.000/uL	180.000/uL
<i>Extendido de sangre</i>	Linfocitos atípicos 2%.	Plaquetas disminuidas en número, observando ocasionales macroplaquetas;	Leucocitos con morfología normal, hematíes normocíticos normocrómicos,	Ocasionales linfocitos reactivos, hematíes normocíticos normocrómicos,

		linfocitos atípicos 3%.	se observan ocasionales macroplaquetas; reticulocitos 2.7%.	se observan ocasionales macroplaquetas.
--	--	-------------------------	---	---

Figura 1: a. Electroforetograma del caso índice con la variante homocigota del SBDS c.258+2T>C. b. Electroforetograma de la progenitora con la variante heterocigota del SBDS c.258+2T>C.



7 Miopatías relacionadas con proteínas estructurales del músculo estriado.

7.1 *Definición.*

Las miocardiopatías hereditarias son un grupo de trastornos cardiovasculares monogénicos caracterizados por disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca, estos trastornos neuromusculares hereditarios suelen combinarse clínicamente con un fenotipo cardíaco que se presenta en forma de miocardiopatías o trastornos arrítmicos debido a la expresión de genes mutados tanto en las células musculares esqueléticas como en los cardiomiocitos; por lo tanto, la deficiencia de proteínas estructurales musculares da lugar a formas cardíacas y esqueléticas de miopatías y miodistrofias, caracterizadas por un desgaste progresivo, debilidad y daños en el tejido muscular (59).

Dentro de estas se hace mención a las miopatías relacionadas con la cadena pesada de la miosina 7 (MYH7) están surgiendo como un importante grupo de enfermedades musculares de la infancia y la edad adulta, con una expresión clínica e histopatológica variable dependiendo del tipo y la localización de la mutación (60).

Las mutaciones en los dominios de cabeza y cuello son una causa bien establecida de miocardiopatía hipertrófica, mientras que las mutaciones en las regiones distales se han asociado a una serie de miopatías esqueléticas con o sin afectación cardíaca, como la miopatía distal de Laing y la miopatía por almacenamiento de miosina. Recientemente, el espectro de fenotipos clínicos asociados a mutaciones en MYH7 ha aumentado, difuminando este esquema y añadiendo más fenotipos a la lista. Un espectro más amplio de la enfermedad podría llevar a un diagnóstico erróneo de diferentes miopatías congénitas, atrofia neurogénica y otras condiciones neuromusculares (60).

Numeral en Anexo técnico de la Resolución 5265 de 2018:

No.	Nombre de la enfermedad huérfana v3.0	Código CIE10
263	Cardiomiopatías dilatadas	Q872
745	Distrofia muscular no especificada	G710
1200	Miopatía distal con afectación respiratoria precoz	G710
1845	Síndrome de Ondine	G473

7.2 Diagnóstico.

A la hora de realizar el diagnóstico de este tipo de patologías puede haber una superposición significativa entre las miopatías congénitas y otros trastornos neuromusculares, como las distrofias musculares congénitas, la distrofia miotónica congénita, los síndromes miasténicos congénitos (SMC), las miopatías metabólicas, como la enfermedad de Pompe, la atrofia muscular espinal (AME) y el síndrome de Prader-Willi, que pueden presentarse en el periodo neonatal con una marcada debilidad y/o hipotonía ("bebé flácido") (61).

El fenotipo clínico, de forma aislada, sigue siendo una base inadecuada para distinguir entre los diferentes tipos de miopatía congénita, ya que a menudo es poco específico y suele consistir en hipotonía y debilidad (presentes al nacer o que aparecen en la infancia) y un curso clínico estático o lentamente progresivo. No obstante, se reconoce que el espectro clínico abarca desde formas neonatales graves con artrogriposis congénita hasta formas leves de aparición en la infancia con hipotonía no progresiva y bajo tono muscular (62).

En los casos en el periodo neonatal y de aparición muy temprana, los síntomas suelen ser más pronunciados y pueden consistir en una reducción de los movimientos fetales y el posterior desarrollo de artrogriposis y pie equino varo. La hipotonía muscular grave suele estar presente al nacer y en los primeros meses de vida (signo del bebé flácido), junto con una postura parecida a la de una rana, dificultad para succionar e insuficiencia respiratoria. Otros síntomas típicos en el primer año de vida son la displasia congénita de cadera y la hipomimia (facies miopática). A medida que el niño crece, la hipotonía muscular permanece estable, mientras que los hitos motores se retrasan; pueden aparecer deformidades óseas y articulares, como contracturas articulares, lordosis, escoliosis o una columna rígida. Una pérdida significativa de masa muscular con un peso corporal bajo y una atrofia muscular difusa son otras características comunes (63).

7.3 Etiología

Para el caso particular de las miopatías relacionadas con la cadena pesada de la miosina 7 (MYH7) Jaenicke et al. (1990) demostraron que el gen MYH7 tiene una longitud de 22.883 pb. Los 1.935 aminoácidos de esta proteína están codificados por 38 exones. La región no traducida 5-prime (86 bp) está dividida por 2 intrones. La región no traducida de 3-prime tiene una longitud de 114 pb. Se identificaron tres repeticiones Alu dentro del gen y una cuarta en la región intergénica que flanquea a la 3-prime.

Liew et al. (1990) descubrieron que, al igual que el gen de la cadena pesada de la miosina esquelética de la rata, el gen de la cadena pesada de la beta-miosina cardíaca está dividido en 41 exones, los 2 primeros de los cuales no son codificantes. Sin embargo, los exones 37 y 38

están fusionados; no tienen un intrón intermedio. El gen se extiende por 21.828 nucleótidos y codifica una proteína deducida de 1.1939 aminoácidos con una masa molecular de 222.937 Da. Van Rooij et al. (2009) identificaron un microARN (miARN), Mir208b (613613), dentro del intrón 31 del gen Myh7 del ratón.

Las miopatías relacionadas con la cadena pesada de la miosina 7 (MYH7) están surgiendo como un importante grupo de enfermedades musculares de la infancia y la edad adulta, con una expresión clínica e histopatológica variable dependiendo del tipo y la localización de la mutación. Las mutaciones en los dominios de cabeza y cuello son una causa bien establecida de miocardiopatía hipertrófica, mientras que las mutaciones en las regiones distales se han asociado a una serie de miopatías esqueléticas con o sin afectación cardíaca, como la miopatía distal de Laing y la miopatía por almacenamiento de miosina. Recientemente, el espectro de fenotipos clínicos asociados a mutaciones en MYH7 ha aumentado, difuminando este esquema y añadiendo más fenotipos a la lista. Un espectro más amplio de la enfermedad podría llevar a un diagnóstico erróneo de diferentes miopatías congénitas, atrofia neurogénica y otras condiciones neuromusculares (60).

7.4 Caso clínico.

Adolescente femenina de 13 años, presenta episodios de síncope, apnea/hipopnea e hipoxia, que en múltiples casos ha requerido intubación orotraqueal, presentando estancias hospitalarias prolongadas. Adicionalmente, durante una prueba de esfuerzo presentó colapso que condujo a intubación orotraqueal. Tiene antecedente de una hermana quien nació a término y presentó muerte súbita por hipoplasia del ventrículo izquierdo. Por lo cual ante hallazgos clínicos descritos se consideró realización de estudio de secuenciación masiva del exoma.

Estudio molecular:

Se realizó un estudio de secuenciación masiva del exoma en la muestra de ADN de la paciente y se analizaron los genes que han sido descritos o relacionados con el cuadro clínico. En el estudio se identificaron 472 variantes para los 171 genes seleccionados, de las cuales una se identificó como patogénica y se relaciona directamente con el caso clínico, localizada en el gen *MYH7* (como se describe en la tabla 4).

7.4.1 **Tabla 4. Descripción de la mutación localizada en el gen MYH7**

GEN	Cambio en el ADN	Cambio en la proteína	Tipo de variante	Cigotidad	Profundidad	Clasificación
<i>MYH7</i>	c.4588C>T	p.R1530*	<i>Stopgain</i>	Heterocigota	270x	Patogénica

Metodología:

Se realizó el análisis del exoma mediante secuenciación de siguiente generación (NGS o next generation sequencing), teniendo en cuenta los genes descritos en el anexo I (171 genes), para los cuales se priorizaron aquellas variantes que cumplieron los siguientes criterios:

- I. Fueron parte de los genes relacionados clínicamente con el caso.
- II. Se ajustaron a un modelo de herencia concordante con los síntomas y la clínica del paciente.
- III. Presentaron una frecuencia poblacional menor al 1% (<1%) en la base de datos del GnomAD.
- IV. Se anotaron las variantes exónicas o de los sitios canónicos de splicing (corte y empalme del ARNm).
- V. Obtuvieron un puntaje de calidad VQRS mayor al 95%.
- VI. Se excluyeron las variantes sinónimas.

Adicionalmente, se realizó un nuevo análisis del exoma teniendo en cuenta los genes descritos en los paneles del anexo II y los criterios descritos anteriormente.

8 Hipoplasia de ramas pulmonares.

8.1 Resumen de caso.

Preadolescente femenina de 10 años con antecedente de hipoplasia de ramas pulmonares con actual rpd 10 mm (z score -1.32) RPI 7. 41 mm (z score -2.6) sin registrarse gradiente, en quien se documentó por cateterismo del 28/06/2023 estenosis supra valvular aórtica severa (gradiente de 100 mmhg entre VI- AO ascendente), siendo llevada el 04/07/2023 a reconstrucción de aorta ascendente con parche de pericardio autólogo (técnica de Doty) - World Database for Pediatric and Congenital Heart Surgery Appendix A: Repair of supraaortic stenosis, procedimiento realizado sin complicaciones, con eco cardiografía transesofágica, previamente se identificó zona de aceleración (estenosis aórtica supra valvular) y estrechez en la unión de sinotubular con un diámetro 7 mm, que posterior a la ampliación aumentó a 13 mm, con gradiente pico de 8 mmHg. Indican traslado a piso considerando adecuada evolución clínica de su postoperatorio. Cuenta también con ECO TT 06/07/2023 que evidencia postoperatorio inmediato de reparo de estenosis supra valvular aórtica con parche de pericardio autólogo satisfactoria se registra a nivel de la aorta ascendente un gradiente pico máximo de 29 mmHg y medio de 13 mmHg, hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo con función sistólica conservada FE: 83 %.

Al momento de la valoración paciente hemodinámicamente estable, sin nuevos picos febriles modulación del dolor, sin signos de bajo gasto, toleró retiro de oxígeno sin deterioro del patrón respiratorio logrando oximetrías en metas, sin deterioro metabólico ni infeccioso, cuenta con últimos paraclínicos que evidencian hemograma con leucocitos a expensas de neutrófilos, con elevación de reactantes de fase aguda, hemocultivos hasta la fecha negativos, estudio radiológico sin evidencia de consolidaciones no atelectasia, no derrame pleural, paciente ha permanecido estable con mejoría clínica y con indicación de alta hospitalaria con seguimiento ambulatorio.

8.2 Estudio molecular.

Junto al servicio de cardiología pediátrica de La cardio se consideró la realización del reporte de caso sobre hipoplasia de ramas pulmonares para lo cual se consideró desde la evaluación y realización de estudio genético, la ejecución de exoma trío que está en proceso de implementación, para el presente momento se avanza en la definición temática y revisión rápida de la literatura para la correlación genotipo-fenotipo para la presente patología.

9 Referencias.

1. Stevenson DA, Carey JC. Contribution of Malformations and Genetic Disorders to Mortality in a Children's Hospital. *Am J Med Genet.* 2004;126 A(4):393-7.
2. Honein MA, Paulozzi LJ, Erickson JD. Continued occurrence of accutane®-exposed pregnancies. *Teratology.* 2001;64(3):142-7.
3. Murphy SL, Mathews TJ, Martin JA, Minkovitz CS, Strobino DM. Annual summary of vital statistics: 2013-2014. *Pediatrics.* 2017;139(6):1241-55.
4. Zhang X, Li S, Wu S, Hao X, Guo S, Suzuki K, et al. Prevalence of birth defects and risk-factor analysis from a population-based survey in Inner Mongolia, China. *BMC Pediatr.* 2012;12:2-7.
5. Karam SM, Barros AJD, Matijasevich A, Dos Santos IS, Anselmi L, Barros F, et al. Intellectual Disability in a Birth Cohort: Prevalence, Etiology, and Determinants at the Age of 4 Years. *Public Health Genomics.* 2016;19(5):290-7.
6. Zhang R, Chen X, Wang D, Chen X, Wang C, Zhang Y, et al. Prevalence of chromosomal abnormalities identified by copy number variation sequencing in high-risk pregnancies, spontaneous abortions, and suspected genetic disorders. *J Int Med Res.* 2019;47(3):1169-78.
7. Chakravarti A. Genomic contributions to Mendelian disease. *Genome Res.* 2011;21(5):643-4.
8. Schaefer A, Lim A. Diagnosis and Management of Mitochondrial Disorders. *Diagn Manag Mitochondrial Disord.* 2019;
9. Orphanet. Acerca de las enfermedades raras. [Internet]. 2012. Disponible en: <http://www.orpha.net/national/ES-ES/index/sobre-enfermedades-raras/>
10. Council of the European Union. Official Journal of the European Union. 2009. COUNCIL RECOMMENDATION of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02). Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>
11. Kumar P, Radhakrishnan J, Chowdhary MA, Giampietro PF. Prevalence and patterns of presentation of genetic disorders in a pediatric emergency department. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(8):777-83.
12. Instituto Nacional de Salud. Comportamiento epidemiológico de las enfermedades huérfanas. Colombia, 2016 hasta semana epidemiológica 05 de 2019. *Bol Epidemiológico.* 2019;27.
13. Biesecker L. National Human Genome Research Institute. 2021. Allele. Disponible en: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Allele>

14. WHO. World Health Organization. 2020. Congenital anomalies. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>
15. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Appendix C: Causes of congenital anomalies and classification according to developmental mechanism and clinical presentation. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/surveillancemanual/appendices/appendix-c.html>
16. Farlex. Farlex Partner Medical Dictionary. 2012. Deformity. Disponible en: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/deformities>
17. Orphanet. About Rare Diseases [Internet]. 2012. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN
18. National Center for Advancing Translational Sciences. NIH-GARD. 2021. FAQs About Rare Diseases. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/pages/31/faqs-about-rare-diseases>
19. Ministerio de Salud y Protección. Ley 1392 de 2010. 2010. 2010;(1. Ministerio de Salud y Protección. Ley 1392 de 2010. 2010 [Internet]. 2010;6. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1392-de-2010.pdf>:6.
20. Orphanet. Sobre los medicamentos huérfanos [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=ES
21. EURORDIS. Rare Diseases Europe. 2014. <https://www.eurordis.org/es/content/¿que-es-un-medicamento-huerfano>. Disponible en: <https://www.eurordis.org/es/content/¿que-es-un-medicamento-huerfano>
22. Prows CA, Hopkin RJ, Barnoy S, Van Riper M. An Update of Childhood Genetic Disorders. J Nurs Scholarsh. 2013;45(1):34-42.
23. Función Pública. Gov.co. LEY 1392 DE 2010. Disponible en: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=39965>
24. Ministerio de Salud y Protección. Minsalud. 2011. Ley 1438 de 2011.
25. Ministerio de Salud y Protección Social. Minsalud. 2012. Decreto número 1954 de 2012. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Decreto-1954-de-2012.PDF>
26. El Consejo de Bogotá. Alcaldía Mayor de Bogotá. 2013. ACUERDO 537 DE 2013. Disponible en: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=56071>
27. Ministerio de Salud y Protección Social. Minsalud. 2015. RESOLUCIÓN 2048 DE 2015. Disponible en: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=62198&dt=S>

28. El Presidente de la República de Colombia. Alcaldía Mayor de Bogotá. 2016. Decreto Único Reglamentario 780 de 2016 Nivel Nacional. Disponible en: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/listados/tematica2.jsp?subtema=19952>
29. Ministerio de Salud y Protección Social. Alcaldía Mayor de Bogotá. 2018. RESOLUCIÓN 651 DE 2018. Disponible en: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Normal.jsp?i=76768&dt=S>
30. Ministerio de Salud y Protección Social. Alcaldía Mayor de Bogotá. 2018. RESOLUCIÓN 5265 DE 2018. Disponible en: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Normal.jsp?i=81706&dt=S>
31. Solomon BD. VACTERL/VATER association. Definitions. 2020;1-12.
32. Solomon BD. The etiology of VACTERL association: Current knowledge and hypotheses. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178(4):440-6.
33. Lubinsky M. The VACTERL Association as a disturbance of cell fate determination: Lubinsky VACTERL and Cell Fate. *Am J Med Genet A.* noviembre de 2015;167(11):2582-8.
34. Lubinsky M. The VACTERL association: mosaic mitotic aneuploidy as a cause and a model. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(8):1549-54.
35. van de Putte R, van Rooij IALM, Marcelis CLM, Guo M, Brunner HG, Addor MC, et al. Spectrum of congenital anomalies among VACTERL cases: a EUROCAT population-based study. *Pediatr Res.* 2020;87(3):541-9.
36. Lee S. Basic Knowledge of Tracheoesophageal Fistula and Esophageal Atresia. *Adv Neonatal Care.* febrero de 2018;18(1):14-21.
37. Solomon BD, Baker LA, Bear KA, Cunningham BK, Giampietro PF, Hadigan C, et al. An Approach to the Identification of Anomalies and Etiologies in Neonates with Identified or Suspected VACTERL (Vertebral Defects, Anal Atresia, Tracheo-Esophageal Fistula with Esophageal Atresia, Cardiac Anomalies, Renal Anomalies, and Limb Anomalies) Association. *J Pediatr.* marzo de 2014;164(3):451-457.e1.
38. Van De Putte R, Dworschak GC, Brosens E, Reutter HM, Marcelis CLM, Acuna-Hidalgo R, et al. A Genetics-First Approach Revealed Monogenic Disorders in Patients With ARM and VACTERL Anomalies. *Front Pediatr.* 23 de junio de 2020;8:310.
39. Winberg J, Gustavsson P, Papadogiannakis N, Sahlin E, Bradley F, Nordenskjöld E, et al. Mutation Screening and Array Comparative Genomic Hybridization Using a 180K Oligonucleotide Array in VACTERL Association. Cai T, editor. *PLoS ONE.* 9 de enero de 2014;9(1):e85313.
40. Szumska D, Pieles G, Essalmani R, Bilski M, Mesnard D, Kaur K, et al. VACTERL/caudal regression/Currarino syndrome-like malformations in mice with mutation in the proprotein convertase *Pcsk5*. *Genes Dev.* 1 de junio de 2008;22(11):1465-77.

41. Seo JH, Zilber Y, Babayeva S, Liu J, Kyriakopoulos P, De Marco P, et al. Mutations in the planar cell polarity gene, *Fuzzy*, are associated with neural tube defects in humans. *Hum Mol Genet*. 15 de noviembre de 2011;20(22):4324-33.
42. Baldini R, Mascaro M, Meroni G. The *MID1* gene product in physiology and disease. *Gene*. julio de 2020;747:144655.
43. Zhang W, Yang SL, Yang M, Herrlinger S, Shao Q, Collar JL, et al. Modeling microcephaly with cerebral organoids reveals a *WDR62–CEP170–KIF2A* pathway promoting cilium disassembly in neural progenitors. *Nat Commun*. 13 de junio de 2019;10(1):2612.
44. Scalais E, Connerotte AC, Despontin K, Biver A, Ceuterick-de Groote C, Alders M, et al. Shwachman–Diamond syndrome presenting with early ichthyosis, associated dermal and epidermal intracellular lipid droplets, hypoglycemia, and later distinctive clinical SDS phenotype. *Am J Med Genet A*. 2016;170(7):1799-805.
45. Nelson AS, Myers KC. Diagnosis, Treatment, and Molecular Pathology of Shwachman-Diamond Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(4):687-700.
46. Boocock GRB, Morrison JA, Popovic M, Richards N, Ellis L, Durie PR, et al. Mutations in *SBDS* are associated with Shwachman–Diamond syndrome. *Nat Genet*. enero de 2003;33(1):97-101.
47. Reilly CR, Shimamura A. Predisposition to myeloid malignancies in Shwachman-Diamond syndrome: biological insights and clinical advances. *Blood*. 30 de marzo de 2023;141(13):1513-23.
48. Warren AJ. Molecular basis of the human ribosomopathy Shwachman-Diamond syndrome. *Adv Biol Regul*. enero de 2018;67:109-27.
49. Hamabata T, Umeda K, Kouzuki K, Tanaka T, Daifu T, Nodomi S, et al. Pluripotent stem cell model of Shwachman–Diamond syndrome reveals apoptotic predisposition of hemoangiogenic progenitors. *Sci Rep*. 9 de septiembre de 2020;10(1):14859.
50. Spinetti E, Delre P, Saviano M, Siliqi D, Lattanzi G, Mangiatordi GF. A Comparative Molecular Dynamics Study of Selected Point Mutations in the Shwachman–Bodian–Diamond Syndrome Protein *SBDS*. *Int J Mol Sci*. 19 de julio de 2022;23(14):7938.
51. Carapito R, Konantz M, Paillard C, Miao Z, Pichot A, Leduc MS, et al. Mutations in signal recognition particle *SRP54* cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond–like features. *J Clin Invest*. 3 de octubre de 2017;127(11):4090-103.
52. Taha I, De Paoli F, Foroni S, Zucca S, Limongelli I, Cipolli M, et al. Phenotypic Variation in Two Siblings Affected with Shwachman-Diamond Syndrome: The Use of Expert Variant Interpreter (eVai) Suggests Clinical Relevance of a Variant in the *KMT2A* Gene. *Genes*. 23 de julio de 2022;13(8):1314.

53. Bezzerri V, Bardelli D, Morini J, Vella A, Cesaro S, Sorio C, et al. Ataluren-driven restoration of Shwachman-Bodian-Diamond syndrome protein function in Shwachman-Diamond syndrome bone marrow cells. *Am J Hematol.* agosto de 2018;93(4):527-36.
54. Xue H, Shuanglong L, Changjuan G, Zhuli B, Xiaotian X, Xiaohong Q. Clinical features of Shwachman-Diamond syndrome: A systematic review [Internet]. In Review; 2023 abr [citado 6 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-2723275/v1>
55. Peretto L, Tonetto E, Maestri I, Bezzerri V, Valli R, Cipolli M, et al. Counteracting the Common Shwachman–Diamond Syndrome-Causing SBDS c.258+2T>C Mutation by RNA Therapeutics and Base/Prime Editing. *Int J Mol Sci.* 16 de febrero de 2023;24(4):4024.
56. Shammass C, Menne TF, Hilcenko C, Michell SR, Goyenechea B, Boocock GRB, et al. Structural and Mutational Analysis of the SBDS Protein Family. *J Biol Chem.* mayo de 2005;280(19):19221-9.
57. Thompson AS, Giri N, Gianferante DM, Jones K, Savage SA, Alter BP, et al. Shwachman Diamond syndrome: narrow genotypic spectrum and variable clinical features. *Pediatr Res.* diciembre de 2022;92(6):1671-80.
58. Ong SY, Li ST, Wong GC, Ho AYL, Nagarajan C, Ngeow J. Delayed diagnosis of Shwachman diamond syndrome with short telomeres and a review of cases in Asia. *Leuk Res Rep.* 2018;9:54-7.
59. Ignatieva E, Smolina N, Kostareva A, Dmitrieva R. Skeletal Muscle Mitochondria Dysfunction in Genetic Neuromuscular Disorders with Cardiac Phenotype. *Int J Mol Sci.* 8 de julio de 2021;22(14):7349.
60. Fiorillo C, Astrea G, Savarese M, Cassandrini D, Brisca G, Trucco F, et al. MYH7-related myopathies: Clinical, histopathological and imaging findings in a cohort of Italian patients. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2016;11(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0476-1>
61. North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord.* febrero de 2014;24(2):97-116.
62. the Italian Network on Congenital Myopathies, Cassandrini D, Trovato R, Rubegni A, Lenzi S, Fiorillo C, et al. Congenital myopathies: clinical phenotypes and new diagnostic tools. *Ital J Pediatr.* diciembre de 2017;43(1):101.
63. Colombo I, Scoto M, Manzur AY, Robb SA, Maggi L, Gowda V, et al. Congenital myopathies: Natural history of a large pediatric cohort. *Neurology.* 6 de enero de 2015;84(1):28-35.