



**Mi Universidad**

## SÍNDROME DE BLOOM

*Karla Alejandra de la Cruz Anzueto*

*Cuarto parcial*

*Genética I*

*Dra. Hugo Nájera Mijangos*

*Licenciatura en Medicina Humana*

*Tercer semestre, Grupo " C "*

*Comitán de Domínguez, Chiapas a 20 de Noviembre del 2024*

## SÍNDROME DE BLOOM

El síndrome de Bloom también conocido como síndrome de Bloom-Torre-Machacekes una rara y grave enfermedad genética autosómica recesiva que afecta a individuos de todas las edades y géneros. Descubierta en 1954 por el médico estadounidense David Bloom, este trastorno se caracteriza por estatura más baja que el promedio, cara estrecha, erupción roja en la piel expuesta al sol y mayor riesgo de cáncer. La erupción se suele observar en la cara, los brazos y el dorso de las manos. A veces, aparecen pequeños grupos de vasos sanguíneos dilatados en la zona de la erupción y en los ojos. Otros signos y síntomas incluyen manchas en la piel (más claras o más oscuras que la piel que la rodea), mandíbula pequeña, orejas grandes, voz aguda, problemas de fertilidad, dificultades con el aprendizaje, el crecimiento y el desarrollo. Este trastorno aumenta el riesgo de diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infecciones frecuentes en los oídos y los pulmones. Además, aumenta el riesgo de cáncer a una edad temprana, en especial, cáncer de células escamosas de piel, leucemia, linfoma y cáncer de tubo digestivo.

El síndrome de Bloom se debe a una mutación en el gen BLM, que codifica una enzima esencial para la reparación del ADN. Esta mutación provoca una inestabilidad genómica y una mayor frecuencia de errores durante la replicación del ADN, lo que conduce a la aparición de tumores y otros problemas de salud.



Este ensayo explorará las características clínicas y moleculares del síndrome de Bloom, así como las implicaciones diagnósticas y terapéuticas de esta enfermedad. Además, se analizarán las investigaciones actuales, tal es el caso del estudio cromosómico de una niña mexicana, realizado en el 2015.

Como estudiante de medicina, es de gran importancia que nos mantengamos actualizados y en constante estudio, acerca de las diferentes enfermedades, ya que en ocasiones estas son raras, por lo que, si no conocemos sus generalidades, nos será imposible realizar un diagnóstico oportuno, es por esta razón, que la asignatura de genética es de relevancia para conocer los diferentes síndromes, así como de su etiología y la interpretación de los estudios, como, por ejemplo, el cariotipo.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia general del síndrome de Bloom (SB) es desconocida, pero en la población judía asquenazí se estima en aproximadamente 1/48.000 nacimientos. Una mutación fundadora, conocida como *BLMash*, está presente en aproximadamente 1 de cada 100 individuos judíos de origen Askenazi. También se han descrito mutaciones fundadoras en las poblaciones eslava e hispana.

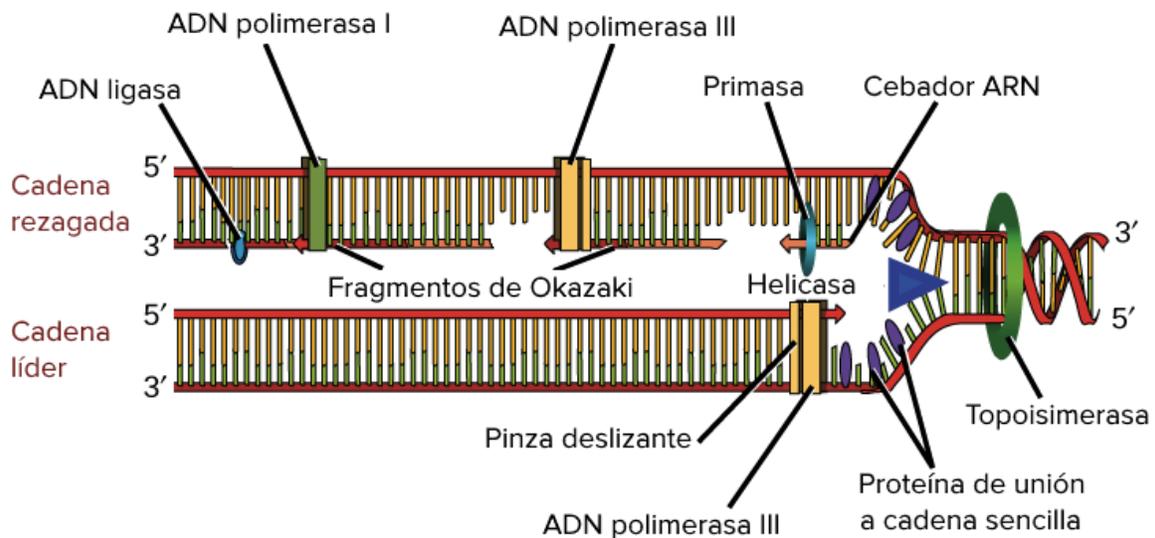
El síndrome de Bloom ha sido diagnosticado en personas de todo el mundo, y alrededor del 75% de los casos ocurren en personas que no son de ascendencia judía.

## ETIOLOGÍA

El síndrome de Bloom es causado por variantes patogénicas o mutaciones en el gen *BLM*.

El gen *BLM* (Bloom síndrome RecQ like helicase), situado en el brazo largo del cromosoma 15 (15q26.1) es responsable de producir una proteína conocida como BLM. La proteína BLM que es anormal en personas con síndrome de Bloom es una helicasa RecQ. Las helicetas ayudan en la replicación y reparación del material genético de las células, ADN (ácido desoxirribonucleico), “descomprimiendo” o “desenrollando” temporalmente la doble hélice del ADN para que pueda replicarse.

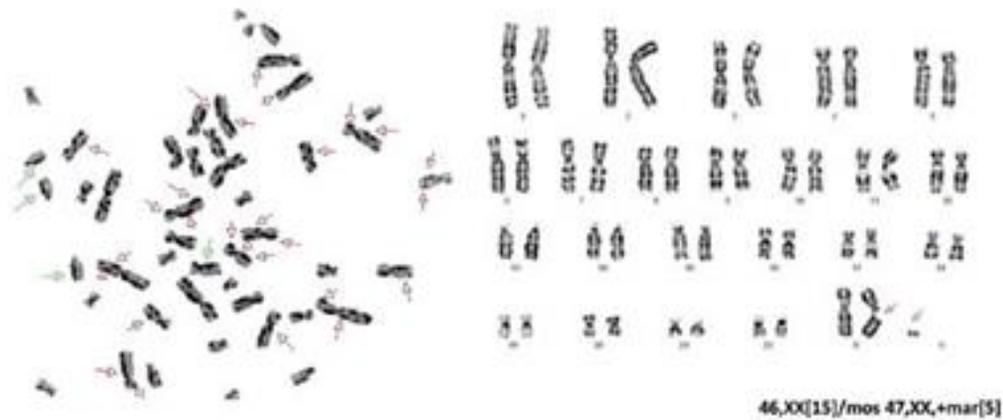
Cuando esta helicasa está defectuosa, como es el caso del síndrome de Bloom, una célula no puede detectar ni reparar errores del ADN con la misma eficacia. Esto significa que el daño en el ADN durante el curso de la vida de una célula no se encuentra ni se repara, por lo que la célula no puede seguir funcionando. La célula puede morir o, en algunos casos, las células dañadas pueden continuar creciendo de forma anormal y provocar cáncer.



El síndrome de Bloom es de especial interés para los genetistas debido a que las personas afectadas con esta afección tienen cromosomas muy inestables, por lo que con frecuencia se encuentran variantes genéticas. Además, la recombinación de cromosomas en personas con síndrome de Bloom ocurre con mucha mayor frecuencia y aparentemente con mucha mayor facilidad de lo normal.

Los cromosomas son estructuras que se encuentran en el centro (núcleo) de las células que transportan fragmentos largos de ADN. El ADN es el material que contiene los genes y es el pilar fundamental del cuerpo humano. Los cromosomas también contienen proteínas que ayudan al ADN a existir en la forma apropiada. Los cromosomas vienen en pares. Normalmente, cada célula en el cuerpo humano tiene 23 pares de cromosomas (46 cromosomas en total), de los cuales la mitad proviene de la madre y la otra mitad del padre.

La mayoría de los médicos que participan en estudios sobre el síndrome de Bloom consideran que la volatilidad de los cromosomas contribuye mucho tanto a la baja estatura como a la predisposición al cáncer.

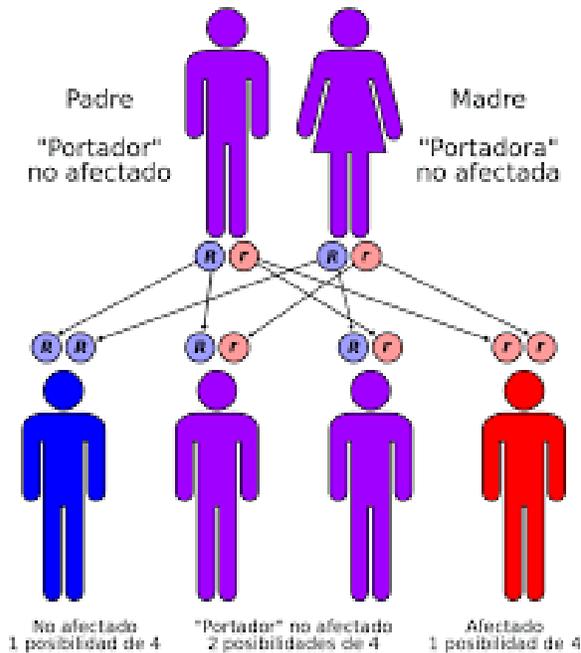


## HERENCIA

El síndrome de Bloom se hereda de forma autosómica recesiva. Los genes vienen en pares. Un gen (copia o alelo) en cada par proviene de la madre y el otro del padre. En la herencia recesiva las personas afectadas tienen una variante que causa la enfermedad en ambas copias del gen *BLM*, una heredada de cada padre. Ambos padres tienen una copia de una variante del gen *BLM* y una copia de un gen *BLM* normal. El riesgo de que dos padres portadores transmitan la variante causante de la enfermedad y tengan un hijo afectado es del 25% con cada embarazo. El riesgo de tener un hijo portador como los padres



es del 50% con cada embarazo. La probabilidad de que un niño reciba genes normales de ambos padres es del 25%. El riesgo es el mismo para hombres y mujeres.



Una variante específica, conocida como "BLMAsh", es responsable de más del 90% de los casos de síndrome de Bloom entre los judíos asquenazíes.

Los padres que son parientes cercanos (consanguíneos) tienen una mayor probabilidad que los padres no emparentados de portar el mismo gen anormal, lo que aumenta el riesgo de tener hijos con un trastorno genético recesivo. Debido a que la consanguinidad es elevada en los judíos asquenazíes esta enfermedad es más común en esta población.

## CLÍNICA

Las señales y síntomas son variadas en severidad y no todas las personas tienen todas las señales y síntomas. Las señales y síntomas que se han descrito pueden incluir:

Retraso de crecimiento (la característica clínica más común, observada en todas las etapas de la vida, y que afecta la altura, el peso y la circunferencia de la cabeza)

La deficiencia de crecimiento comienza antes del nacimiento y el feto afectado suele ser más pequeño de lo normal para la edad gestacional (peso promedio al nacimiento 1757 g) que continúa durante toda la vida.



La altura adulta promedio de los hombres y mujeres afectados está por debajo de lo normal (talla adulta promedio de 149 cm en varones y de 138 cm en mujeres)

La circunferencia de la cabeza es menor que lo normal (<35 cm)

Cabeza y cara de apariencia estrecha



Nariz y orejas con aspecto prominente debido a que hay poca grasa subcutánea

Capacidad intelectual generalmente normal

Dificultades de alimentación (se informan comúnmente en recién nacidos, bebés y niños pequeños)

Los niños comen muy despacio, tienen poco apetito y solamente quieren algunos tipos de alimentos

Hay necesidad de sondas de alimentación en algunos casos

Peso que por lo general está abajo del rango normal de crecimiento

Reflujo gastroesofágico, que es común y puede contribuir a problemas de alimentación

Lesiones en la piel (característica distintiva de síndrome de Bloom), El eritema telangiectásico aparece durante los primeros 1-2 años de vida en la cara (en particular en la mejilla), en el dorso de las manos y en otras áreas expuestas al sol.



**Figura 1.** A: Cara larga y estrecha, frente corta, implantación profunda de los ojos y una nariz prominente. B: poiquilodermia en las mejillas. C: Múltiples máculas cafées ovals de 5-30 mm de diámetro en el tronco.



Aunque la piel al nacer y en la infancia parece normal, posteriormente aparece una erupción roja en la nariz y las mejillas en forma de mariposa y, a veces, en las manos y antebrazos debido a la dilatación de pequeños vasos sanguíneos llamada telangiectasia

Piel muy sensible a la luz solar (fotosensible) siendo que la erupción en la piel suele aparecer por primera vez tras la exposición al sol en el primer o segundo año de vida



Áreas de coloración anormal de la piel marrón o gris (manchas cafés con leche) en otras partes del cuerpo

Incapacidad de producir cantidades normales de esperma en los varones afectados, que suelen ser estériles (infertilidad masculina)

Infertilidad femenina (frecuente) debido a que la menstruación cesa a una edad anormalmente temprana entre las mujeres con síndrome de Bloom



Inmunodeficiencia que resulta en:

- Infecciones recurrentes, principalmente infecciones de oído e infecciones respiratorias, que por lo general no son graves y se curan con tratamiento antibiótico estándar

Anomalías hormonales (en algunas personas) que pueden incluir:

- Diabetes
- Hipotiroidismo, una afección que se produce cuando la glándula tiroidea no produce suficiente hormona tiroidea (que es importante para el metabolismo, el crecimiento y otras funciones corporales)

Cáncer de muchos tipos diferentes (en más del 80% de las personas con síndrome de Bloom con 40 años o mayores), especialmente leucemia o linfoma

- Los tipos y ubicaciones del cáncer son similares, aunque no idénticos, a los observados en la población general, pero el cáncer ocurre con mayor frecuencia y a edades más tempranas en personas con síndrome de Bloom
- Entre los tumores sólidos, el cáncer colorrectal es el más común, luego el cáncer de mama y cáncer orofaríngeo
- Un tercio de las personas que han desarrollado cáncer desarrollan múltiples cánceres

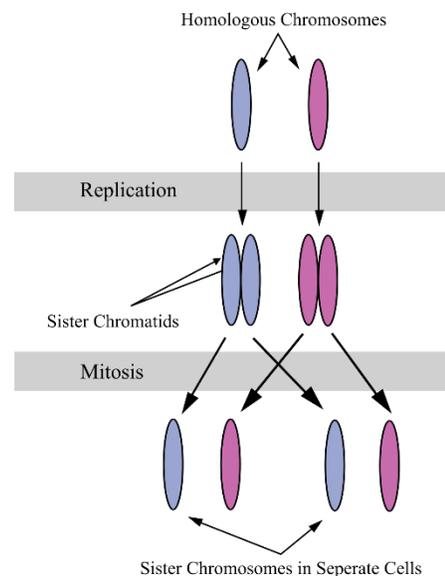
- Las personas con síndrome de Bloom parecen tener entre 150 y 300 veces más riesgo de desarrollar tumores cancerosos que las personas sin esta afección
- Una gran parte de las personas con síndrome de Bloom desarrollan cáncer a lo largo de su vida.



## DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

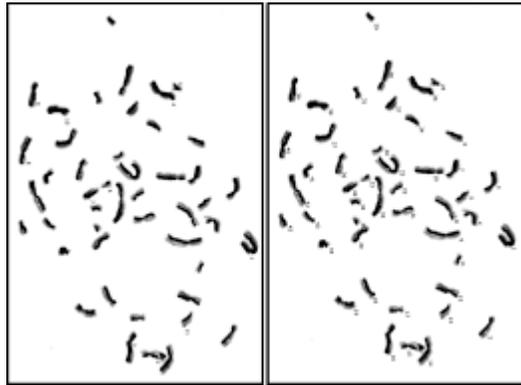
El diagnóstico del síndrome de Bloom se sospecha cuando las personas tienen las señales y síntomas característicos y se confirma mediante pruebas genéticas (inmunofluorescencia) que identifican las variantes patogénicas en las dos copias del gen *BLM*.

Uno de los tipos de recombinación cromosómica que ocurre en el síndrome de Bloom debido a variantes en el gen *BLM* se conoce como intercambio de cromátida hermana (SCE). Esto significa que porciones del ADN cromosómico se intercambian entre cromosomas pares (hermanos u homólogos).



Mientras que las personas sin síndrome de Bloom tienen una tasa promedio de SCE de <10 por división celular (metafase), las personas con síndrome de Bloom promedian entre 40 y 100 SCE por metafase.

Anteriormente, el diagnóstico del síndrome de Bloom era hecho cuando se encontraban múltiples SCE. Sin embargo, el análisis SCE por sí solo ya no es suficiente para confirmar un diagnóstico del síndrome de Bloom, porque desde entonces se ha observado un aumento de SCE en personas con otros trastornos genéticos causados por anomalías de los genes *RMI1*, *RMI2* o *TOP3A*.



No obstante, el análisis SCE todavía puede ser útil para el diagnóstico del síndrome de Bloom en circunstancias en las que solo se identifica una variante del gen *BLM* y las pruebas genéticas moleculares no encuentran variantes en los genes *RMI1*, *RMI2* o *TOP3A*.

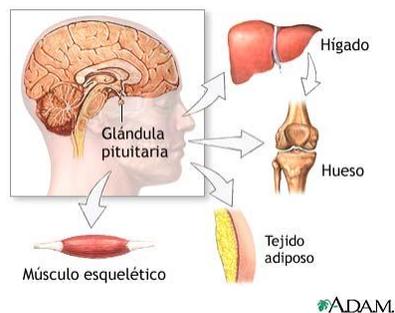
### DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal de embarazos en riesgo es posible mediante pruebas citogenéticas (SCE) o, preferentemente, de genética molecular (secuenciación y delección/duplicación de *BLM*) en células fetales obtenidas mediante biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis.

### TRATAMIENTO

El manejo es sintomático. Los preparados y alimentos de alta densidad calórica pueden promover el incremento ponderal y un mayor crecimiento.

Aunque el tratamiento con hormona de crecimiento puede mejorar el crecimiento lineal, su uso es controvertido por algunos informes que describen un mayor riesgo para el desarrollo temprano de cáncer en niños.



Para tratar las infecciones se utilizan regímenes antibióticos estándar. En algunos casos en los que los niveles séricos de inmunoglobulinas son bajos y el paciente sufre infecciones repetidas, se ha descrito la posible utilidad del tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas o subcutáneas.

Para prevenir el cáncer de piel y el típico sarpullido rojo que es común en el síndrome de Bloom, las personas con síndrome de Bloom deben evitar el sol y deben buscar estar en la

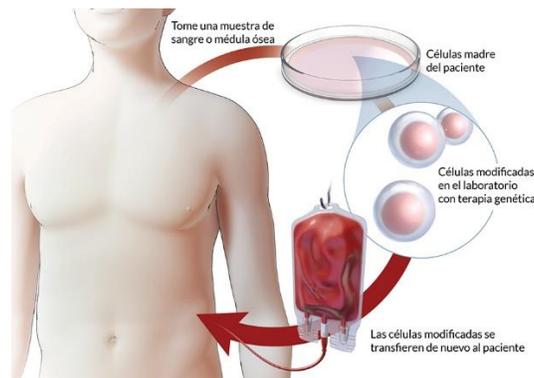
sombra, especialmente entre las 10 a. m. y las 4 p. m. Las recomendaciones de salud también sugieren cubrir la piel expuesta con ropa, incluido un sombrero de ala ancha y gafas de sol que bloqueen los rayos del sol, y aplicar un protector solar de amplio espectro con factor de protección solar (SPF) de 30 dos veces al día, o cada 2 o 3 horas si se está al aire libre. También se aconseja la evaluación anual por parte de un dermatólogo.



Los bebés, niños pequeños y niños en edad preescolar con síndrome de Bloom deben tener un estrecho seguimiento del desarrollo y ser remitidos a servicios de intervención temprana. Si hay retrasos en el desarrollo, la terapia física, ocupacional y del habla puede ayudar. El rendimiento escolar debe evaluarse periódicamente y los padres deben conocer el apoyo educativo disponible.

La diabetes mellitus tipo 2 es común en personas con síndrome de Bloom, por lo que la glucosa (azúcar) en sangre en ayunas y la hemoglobina A1C se deben medir anualmente a partir de los 10 años, y las personas afectadas, sus familias y sus médicos deben estar alerta ante señales y síntomas como aumento de la sed y aumento de la micción y pérdida de peso. El tratamiento de la diabetes tipo 2 en síndrome de Bloom es el mismo que para otras personas con diabetes tipo 2 de la población general.

Si se considera el trasplante de células madre, es probable que el trasplante no mieloablativo se tolere más fácilmente que otros regímenes. Además, la terapia ablativa (un tratamiento que se hace antes del trasplante) requerida antes de un trasplante de médula ósea puede requerir ser modificada debido a que las personas con síndrome de Bloom tienen más sensibilidad a los agentes que dañan el ADN.



Debido a que la infertilidad es un problema común, los hombres con síndrome de Bloom pueden someterse a un análisis de semen después de la pubertad para buscar anomalías en la cantidad y motilidad de los espermatozoides (azoospermia, oligospermia o astenospermia).

Después de la pubertad, las mujeres con síndrome de Bloom deben estar conscientes de los signos de menopausia temprana y también pueden considerar la congelación (criopreservación) de ovocitos (óvulos). Además, la tecnología de reproducción asistida (ART) puede ser beneficiosa si no es posible la concepción natural, pero actualmente no hay informes de ART en personas con síndrome de Bloom. Las mujeres afectadas que deseen concebir deben considerar consultar con un especialista en fertilidad.

Se han publicado recomendaciones de seguimiento para personas con síndrome de Bloom que incluyen la vigilancia del cáncer. Se debe tener precaución con el uso de radiación ionizante o agentes alquilantes, particularmente busulfán, ciclofosfamida o melfalán. Debido a la hipersensibilidad de los pacientes a la quimioterapia, se recomienda reducir la dosis y/o duración de la terapia, como puede ser el uso del 50% de la dosificación basada en el peso corporal total.

## CARIOTIPO

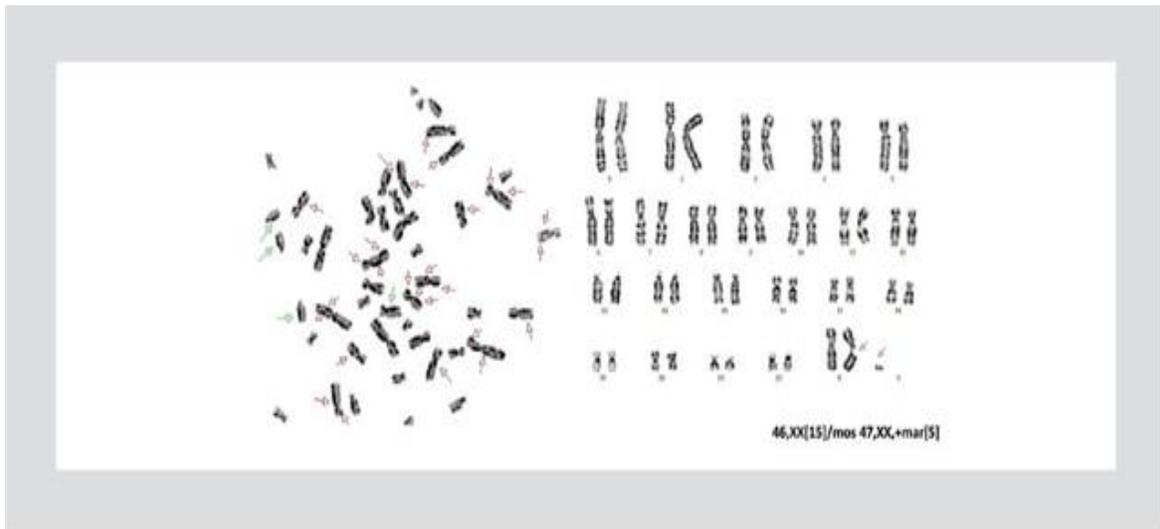
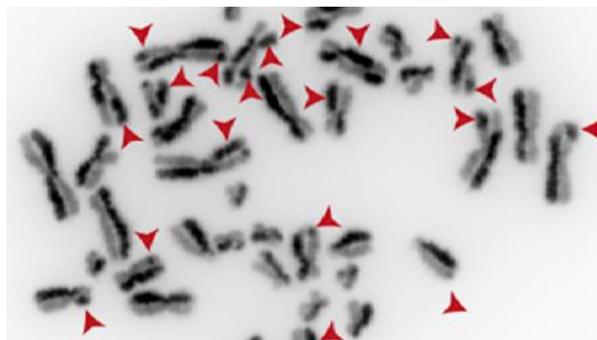


Figura 2. Prueba de intercambio de cromátidas hermanas por inmunofluorescencia directa que mostró más de 25 intercambios por célula.



## Síndrome de Bloom. Manifestaciones clínicas y estudio cromosómico en una niña mexicana

Gloria María Rosales-Solis<sup>1</sup>, César Adrián Martínez-Longoria<sup>1</sup>, Guillermo Antonio Guerrero-González<sup>2</sup>, Jorge Ocampo-Garza<sup>2</sup> y Jorge Ocampo-Candiani<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría; <sup>2</sup>Departamento de Dermatología. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México

### Resumen

El síndrome de Bloom es un trastorno hereditario muy raro. Presentamos el caso de una paciente mexicana de 5 años de edad con diagnóstico de síndrome de Bloom que presentó retraso en el crecimiento, cara estrecha y alargada con poikiloderma, manchas café con leche y fotosensibilidad.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de Bloom. Genodermatosis. Fotosensibilidad.

### Abstract

Bloom syndrome is an extremely rare inherited disorder. We present a case of Bloom syndrome with a chromosomal study in a Mexican five-year-old patient who presented growth retardation, narrow facies with poikiloderma, café-au-lait, macules and photosensitivity. (Gac Med Mex. 2016;152:836-7)

**Corresponding author:** Jorge Ocampo-Candiani, jocampo2000@yahoo.com.mx

**KEY WORDS:** Bloom syndrome. Genodermatoses. Photosensitivity.

Paciente femenina de 5 años de edad, mexicana, nacida de padres y abuelos mexicanos no consanguíneos a las 42 semanas de gestación, con un peso de 2,140 g, una altura de 44 cm y una circunferencia cefálica de 29 cm. Referida a endocrinología pediátrica debido a baja estatura. El examen físico reveló una edad menor a la aparente, estatura baja (95,5 cm; < 3.9 desviaciones estándar [SD] de la media), bajo peso (11,5 kg; < 2.9 SD media) y una circunferencia cefálica de 43 cm (< 5.2 SD media). Presentaba una cara estrecha y alargada, frente corta, epicanto, nariz

prominente y voz aguda (Fig. 1 A). El examen dermatológico mostró múltiples máculas de color café ovals, de 5-30 mm de diámetro, en la cara posterior del tronco (Fig. 1 C), y poikiloderma en la región malar y en el puente de la nariz (Fig. 1 B). La evaluación genética encontró que la edad ósea correspondía a la edad cronológica, y el resultado del cariotipo fue 46 XX con una rotura cromosómica espontánea. El intercambio de cromátides hermanas por inmunofluorescencia directa mostró un promedio mayor de 25 intercambios por célula en 25 metafases analizadas, lo que confirmó el

### Correspondencia:

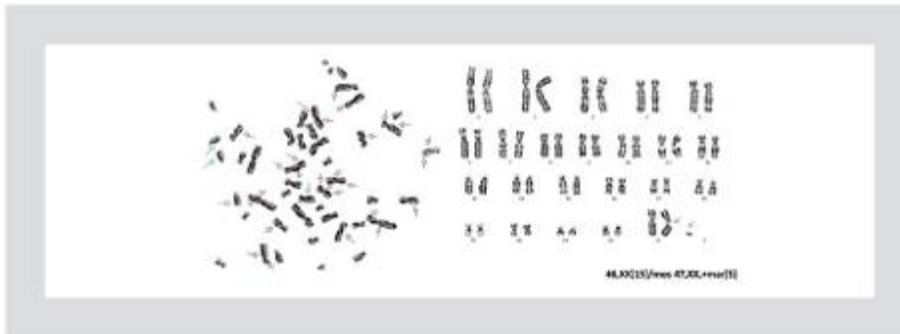
\*Jorge Ocampo-Candiani  
Departamento de Dermatología  
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González  
Av. Madero y Gonzalitos, s/n  
Col. Mitras Centro  
C.P. 64460, Monterrey, Nuevo León, N.L. México  
E-mail: jocampo2000@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 18-08-2015

Fecha de aceptación: 24-08-2015



**Figura 1.** A: Cara larga y estrecha, frente corta, implantación profunda de los ojos y una nariz prominente. B: poikilodermia en las mejillas. C: Múltiples máculas cafées ovales de 5-30 mm de diámetro en el tronco.



**Figura 2.** Prueba de intercambio de cromátidas hermanas por inmunofluorescencia directa que mostró más de 25 intercambios por célula.

diagnóstico de síndrome de Bloom (Fig. 2) La paciente se ha mantenido bajo vigilancia regular para el desarrollo de cualquier malignidad, con medidas preventivas como filtros solares y evitando la luz solar.

El síndrome de Bloom es un trastorno autosómico recesivo raro que se presenta con fotosensibilidad, telangiectasias faciales, estatura baja, diversos grados de alteraciones inmunitarias y una alta predisposición a varios tumores malignos, asociados con la inestabilidad cromosómica subyacente. Fue descrito por primera vez en 1954 por David Bloom.<sup>1</sup> También puede estar asociado con otras afecciones, como diabetes mellitus, hipogonadismo, infertilidad y trastornos oculares<sup>2,3</sup>. Hasta la fecha se han reportado pocos casos en diversos países, con un tercio de los casos en población judía asquenazí<sup>1</sup>.

La prueba de intercambio de cromátidas hermanas es actualmente el método de referencia para confirmar el diagnóstico de síndrome de Bloom<sup>4</sup>. Los diagnósticos

diferenciales incluyen el síndrome Rothmund-Thomson, la protoporfiria eritropoyética y el síndrome de Cockayne<sup>5</sup>.

Es fundamental el diagnóstico precoz, ya que el síndrome de Bloom tiene un mal pronóstico, con una alta mortalidad secundaria a tumores malignos. El manejo de los pacientes suele ser sintomático y con un enfoque multidisciplinario. Es importante realizar un seguimiento estrecho para la detección oportuna de tumores malignos e infecciones.

## Bibliografía

1. Sultan SJ, Sultan ST. Bloom syndrome in two siblings. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:174-7.
2. Kivanc C, Sukru O, Nilufer G, et al. Lens opacities in Bloom syndrome: case report and review of the literature. *Ophthalmic Genetics.* 2007;28:175-8.
3. Brosh RM Jr. The Bloom's complex mousetrap. *Nature.* 2008;456:453-4.
4. Tikoo S, Sengupta S. Time to Bloom. *Genome Integr.* 2010;1:14.
5. Arora H, Chacon AH, Choudhary S, et al. Bloom syndrome. *Int J Dermatol.* 2014;53:798-802.

## PRONÓSTICO

La elevada incidencia de cáncer reduce la esperanza de vida, que se describe en torno a los 30 años. El cáncer y sus complicaciones son la principal causa de muerte.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- disorders, N. O. (27 de Febrero de 2024). Recuperado el 19 de Noviembre de 2024, de <https://rarediseases.org/es/rare-diseases/bloom-syndrome/>
- 2.- Marroquín, U. F. (s.f.). Recuperado el 19 de Noviembre de 2024, de <https://medicina.ufm.edu/eponimo/sindrome-de-bloom/#:~:text=Fue%20descrita%20por%20primera%20vez,replicaci%C3%B3n%20y%20transcripci%C3%B3n%20del%20ADN>.
- 3.- Orphanet. (s.f.). *Orphanet*. Recuperado el 19 de Noviembre de 2024, de <https://www.orpha.net/es/disease/detail/125>
- 4.-Permanayer. (s.f.). Recuperado el 19 de Noviembre de 2024, de chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/[https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/n6/GMM\\_152\\_2016\\_6\\_836-837.pdf](https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/n6/GMM_152_2016_6_836-837.pdf)