

Casos clínicos

Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría Vol. XXII Núm. 86

Dra. Rosalía Figueroa Salazar¹
Dra. Rosa de Lourdes Hernández González¹
Dra. Flora Zárate Mondragón²
Dr. Roberto Cervantes Bustamante^{3*}
Dr. Norberto Mata Rivera²
Dra. Ericka Montijo Barrios²
Dr. Dante Bacarreza Nogales²
Dr. Jaime Ramírez Mayans⁴

¹ Residente de quinto año del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

² Médicos Adscritos al Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

³ Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

⁴ Profesor Titular del Curso de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

Síndrome de Schwachman -Diamond

Reporte de dos casos

Resumen

Introducción: El síndrome de Shwachman-Diamond es una entidad patológica caracterizada por insuficiencia pancreática exocrina, disfunción de la médula ósea y condrodisplasias metafisiarias. Es la segunda causa de insuficiencia pancreática exocrina de la infancia, su frecuencia exacta se desconoce y al parecer se hereda con un carácter autosómico recesivo.

Objetivo: Presentar dos casos de síndrome de Shwachman-Diamond.

Material y métodos: Se revisaron los expedientes clínicos de dos pacientes, uno del género femenino y otro del masculino, con edades de cinco y 16 meses al momento del diagnóstico, los cuales iniciaron su padecimiento durante el primer mes de vida con evacuaciones disminuidas de consistencia, en número de cuatro a seis en 24 horas, esteatorrea, detención de la curva de peso y talla, así como alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia y plaquetopenia), con medula ósea hipocelular, alteraciones óseas (condrodisplasias metafisiarias) y electrolitos en sudor normales. Se estableció el diagnóstico de síndrome de Shwachman -Diamond, iniciándose manejo con enzimas pancreáticas. La evolución fue muy satisfactoria en ambos casos.

Conclusiones: En todo paciente con insuficiencia pancreática exocrina asociada a alteraciones hematológicas, óseas y una médula ósea con hipocelularidad, se debe pensar en síndrome de Shwachman-Diamond; sin embargo, considerando que éste comienza con un cuadro de evacuaciones líquidas, se puede pensar inicialmente que se trata de un proceso infeccioso, aunque se descartaría con el cuadro clínico integral, por lo cual siempre hay que tomar en cuenta que se debe descartar fibrosis quística como primera causa de insuficiencia pancreática exocrina congénita.

Palabras clave: Insuficiencia pancreática, síndrome de Shwachman-Diamond, neutropenia cíclica.

Abstract

Introduction: The Shwachman-Diamond syndrome is a pathological entity characterized by exocrine pancreatic insufficiency, dysfunction of the bone marrow and metaphyseal chondrodysplasia. It is the second leading cause of exocrine pancreatic insufficiency of children, their exact frequency is unknown and apparently is inherited in an autosomal recessive trait.

Objective: To present two cases of Shwachman-Diamond syndrome.

*Correspondencia:

Dr. Roberto Cervantes Bustamante

Dirección: Insurgentes Sur 3700-C, Col. Cuicuilco, Del. Coyoacán, C.P. 04530, México, D.F.

Teléfonos: 52 (55) 1084-0900

Correo electrónico: robertocervantes@yahoo.com

Materials and methods: We reviewed the clinical records of two patients, one female and one male, with ages of five and 16 months at the time of diagnosis, which began their illness during the first month of life with evacuations of diminished consistency in terms of number of four to six in 24 hours, steatorrhea, detention of the curve of weight and height, and hematological disorders (anemia, neutropenia and thrombocytopenia), with hypocellular bone marrow, skeletal abnormalities (metaphyseal chondrodysplasia) and normal electrolytes in sweat. A diagnosis of Shwachman-Diamond syndrome was made, starting the management with pancreatic enzymes. The outcome was very satisfactory in both cases.

Conclusions: In all patients with exocrine pancreatic insufficiency associated with hematological disorders, bone and bone marrow hypocellularity, the Shwachman-Diamond syndrome must be considered, but since it starts with watery stools, can be thought initially it is an infectious process, although it will be ruled out with the complete clinical presentation. Cystic fibrosis must be ruled out, since it is the first cause of congenital exocrine pancreatic insufficiency.

Keywords: Pancreatic insufficiency, Shwachman-Diamond syndrome, cyclical neutropenia.

Introducción

El síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) es una enfermedad rara, autosómica recesiva, caracterizada por insuficiencia pancreática exocrina, disfunción de la médula ósea, alteraciones esqueléticas y talla baja. Fue descrito por primera vez en 1964 por Shwachman, Diamond, Oski y Khaw, en Estados Unidos, y por Bodia, Sheldon y Lighwood en Gran Bretaña.¹ Su incidencia es de un caso por cada 100 mil nacimientos, con una relación hombre-mujer de 1.7:1. Es la segunda causa de insuficiencia pancreática exocrina congénita en la infancia después de la fibrosis quística.² En 2003 se identificó que las mutaciones en el gen SBDS son causantes del SSD —el cual esta localizado en el cromosoma 7, locus q11— y hasta ahora están identificadas en 75% de los pacientes.³

Respecto a las alteraciones esqueléticas, se considera a la displasia metafisial de costillas y huesos largos como uno de los signos más comunes; otras anomalías son la tubulación anormal de los huesos largos, deformidad en valgo de codos y rodillas, así como edad ósea retardada.⁴

Algunos autores han descrito la asociación de alteración en la médula ósea con riesgo de mielodisplasia y leucemia en un tercio de los casos, sin embargo, aún faltan estudios para determinar cuál es el fenotipo en la médula ósea de los pacientes con SSD que tienen mayor riesgo de desarrollar estas complicaciones.⁴

Otras alteraciones asociadas son la hepatomegalia, con o sin alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático, las cuales se han observado en los primeros años de vida, con mejoría en la adolescencia y la vida adulta. Otras

anormalidades menos frecuentes son falla cardíaca y retraso psicomotor.^{4,5}

Presentación de casos

Caso 1

Femenino de un año cuatro meses, sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Producto de la gesta 1, para 1, madre de 24 años, embarazo normoevolutivo, parto eutócico sin complicaciones.

Su padecimiento actual lo inició durante el primer mes de vida con evacuaciones disminuidas de consistencia, fétidas con esteatorrea, en número de cuatro a seis en 24 horas. A los cuatro meses de edad se agrega palidez progresiva, motivo por el que fue transfundida en cuatro ocasiones por anemia, fuera de esta institución. A los siete meses es enviada al Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría por anemia en estudio; se manejó con hierro oral por cuatro meses sin mejoría, agregándose neutropenia y plaquetopenia, por lo cual se realizó aspirado de médula ósea, la cual mostró hipocelularidad con hiperplasia y cambios megalooblásticos eritroides. Se efectuó determinación de hemoglobina fetal en dos ocasiones, la cual se encontró elevada. Recibió múltiples tratamientos con antibióticos antiparasitarios fuera de esta institución, sin mejoría. A la edad de 14 meses, al persistir con evacuaciones aguadas, esteatorrea y detención en la curva de peso y talla, es enviada al Servicio de Gastroenterología y Nutrición para su estudio.

Exploración física: Peso 7.5 kg ($p < 3$), talla 70 cm ($p < 3$), PC 42 cm ($p < 3$), PT 91.4%, TE 92.4%,

palidez (++) , sin compromiso cardiorrespiratorio, abdomen con hígado de 4 cm por percusión total, no se palpa por debajo de reborde costal, no esplenomegalia, extremidades con hipotrofia muscular.

Biometría hemática: Hb 9.9 g/dL, leucocitos 4,400 mm³, plaquetas 43,000/ml. Química en heces: grasa (++++), actividad trípica deficiente. Coproparasitoscópicos y coprocultivos negativos. D-xilosa 15mg% 1h. Electrolitos en sudor, dos determinaciones reportadas en 33 y 35 mmol/L, respectivamente. Pruebas de funcionamiento hepático: alanino aminotransferasa (ALT) 266 U/L, aspartato aminotransferasa (AST) 241 U/L, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) 21 mU/mL, proteínas totales 6.7g/100 mL, albúmina 4 g/100mL, globulinas 2.7 g/100mL. Vitamina B12 y folatos normales. El perfil viral para hepatitis A (VHA), virus de hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC), citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein Barr (EBV) negativos.

Radiografías de huesos largos con desmineralización, acopamiento de metafisis distales de fémur y proximales de tibia, además de edad ósea retrasada. Ultrasonido de hígado y páncreas normales. Tomografía computada de abdomen con hipodensidad pancreática con -68UH (**Imagen 1**). Biopsia hepática con fibrosis portal moderada, necrosis aislada de hepatocitos y hemosiderosis.

Con todos los datos anteriores se estableció el diagnóstico de síndrome de Schwachman-Diamond y se inició manejo con dieta normal y suplemento con enzimas pancreáticas, su evolución ha sido satisfactoria hasta el momento.

Caso 2

Masculino de cinco meses de edad, producto de la segunda gesta de madre de 39 años, hipertensa, obtenido por cesárea, sin complicaciones. Sin antecedentes heredofamiliares de importancia.

Su padecimiento actual lo inicia desde el nacimiento con evacuaciones líquidas, fétidas, esteatorrea en número de cuatro a seis en 24 horas, además de infecciones de vías urinarias y respiratorias frecuentes, así como detención de la curva de peso y talla. Cinco días previos a su ingreso se incrementa el número de evacuaciones con características semilíquidas y abundantes, esteatorrea y datos de deshidratación, por lo cual es enviado a esta institución. A su ingreso se encontró con datos de deshidratación, la cual

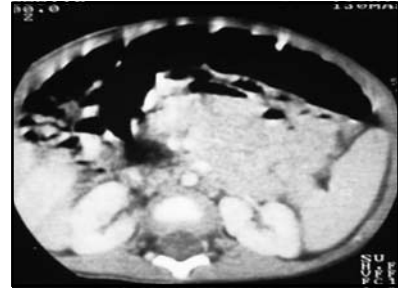


Imagen 1. Tomografía computada de abdomen del caso 1, con hipodensidad pancreática de -68UH, que sugiere infiltración grasa.



Imagen 2. Radiografías de huesos largos del caso 2, que muestran ensanchamiento de metafisis distal de fémur y proximal de tibia, acopamiento epifisiario y desmineralización.



Imagen 3. Ultrasonido de páncreas del caso 2, en el que se muestra el páncreas muy heterogéneo.

fue corregida y posteriormente se trasladó al Servicio de Gastroenterología y Nutrición para su estudio.

Exploración física: Peso 3.3 kg (p<3), talla 61 cm (p<3), PC 41 cm (p<3), PT 55%, TE 92.5%, palidez (++) , cardiopulmonar y abdomen sin alteraciones, hígado de 5 cm por percusión total, sin rebasar reborde costal, disminución de masa muscular de tórax y extremidades. Biometría hemática: Hb 10g/dL,

leucocitos 3,700/mm³ plaquetas 637,000/mL. Gases venosa: pH 7.60, HCO₃ 29. Electrolitos séricos: Na 134 meq/L, K 4.2 meq/L, Cl 78 meq/L. Grasas en heces (++++), actividad trípica deficiente. Electrolitos en sudor, dos determinaciones reportadas 74 y 43 mmol/L, respectivamente. Pruebas de funcionamiento hepático ALT 14 U/L, AST 37 U/L, GGT 14 mU/mL, proteínas totales 5.6 g/100mL, albúmina 3.3 g/100mL. Vitamina B12 y folatos normales. Se sospecha SSD, por lo cual se toma aspirado de médula ósea, la cual mostró hipocelularidad e infiltración grasa.

Radiografías de huesos largos con ensanchamiento de metafisis distal de fémur y proximal de tibia, acopamiento epifisiario y desmineralización, con edad ósea retrasada (**Imagen 2**). El ultrasonido pancreático (**Imagen 3**) muestra alteraciones en su ecogenicidad (heterogéneo). La tomografía computada de abdomen revela páncreas con densidad de 85UH.

Con todos estos datos se establece el diagnóstico de SSD y se inicia el manejo con fórmula de inicio y suplemento con enzimas pancreáticas. Su evolución a tres meses es satisfactoria, con disminución del número de evacuaciones y de la esteatorrea.

Discusión

De los dos casos estudiados, uno es del género femenino, con edades de cinco y 16 meses al momento del diagnóstico. El síndrome de Shwachman-Diamond es una enfermedad multisistémica con patrón de herencia autosómico recesivo, de fenotipo clínico muy heterogéneo, con afección principal a la función pancreática exócrina, disfunción de médula ósea y condrodiasplasia metafisiarias, alteraciones asociadas a falla del crecimiento.^{5,6}

Su fisiopatología aún no está bien establecida, pero estudios recientes muestran que las mutaciones en el gen SBDS, están presentes hasta en 90% de los pacientes que cumplen los criterios clínicos de SSD.⁷

El gen SBDS es un miembro de una familia de proteínas altamente conservadas, de función desconocida, asociada a los genes que procesan el RNA; lo anterior sugiere que el síndrome de SSD puede ser causado por una deficiencia en el metabolismo del RNA, que es esencial para el de-

arrollo del páncreas exócrino, la hematopoyesis y la condrogénesis. Una nueva hipótesis señala que la proteína SBDS tiene funciones en el metabolismo del RNA, principalmente en la maduración del RNA ribosomal.^{8,9,10}

En este caso inicia con cuadro de evacuaciones líquidas y fétidas, por lo que inicialmente pudiera confundir al clínico con un proceso infeccioso, pero la evolución y el cuadro clínico integral lo descartarían.

Se ha observado en modelos experimentales que mutaciones puntuales del gen SBDS son suficientes para que se expresen niveles reducidos de la proteína SBDS.¹¹ Una de las teorías anteriores sustenta la existencia de disfunción de microtúbulos y microfilamentos que afectan la división celular, movilidad de los neutrófilos, secreción glandular y función de los condrocitos².

En estos casos, los pacientes iniciaron con cuadros de evacuaciones líquidas y fétidas, por lo que inicialmente el clínico puede confundirse con un proceso infeccioso, pero la esteatorrea y el cuadro clínico integral lo descartan.

La insuficiencia pancreática exocrina se observa en prácticamente todos los casos de SSD, se caracteriza clínicamente por esteatorrea y disfunción de la actividad de enzimas pancreáticas, la cual se documentó por la presencia de grasas (++++) y actividad trípica en materia fecal. En ambos casos se descartó la fibrosis quística como causa de la insuficiencia pancreática.

Macipe y colaboradores reportan que en estos pacientes son características las concentraciones disminuidas de enzimas pancreáticas, como amilasa (50-75%) y tripsinógeno sérico (70-98%); sin embargo, para otros autores, la determinación de elastasa fecal es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad para valorar insuficiencia pancreática, ya que no se altera por la ingesta de enzimas pancreáticas.^{5,12}

La insuficiencia pancreática mejora con la edad en 40 a 60% de los casos, esto se debe a un incremento de la secreción de lipasa pancreática, sin embargo, a los 12 años aun requiere suplementación con enzimas pancreáticas, tal como ocurrió en el caso 1.^{2,4,5}

La alteración hematológica más frecuente es la neutropenia, que se presenta de forma cíclica y se reporta entre 85 y 100% de los casos. En un estudio, reportado por Smith y colaboradores

en 21 pacientes con SSD con seguimiento a 25 años, se encontró que todos presentaron neutropenia, ya sea continua o intermitente, asociada a alteraciones en la quimiotaxis. La hemoglobina fetal (HbF) se elevó en 80% de los casos, se presentó anemia en 66%, trombocitopenia en 24% y desarrollo de síndrome mielodisplásico en siete sujetos (33%), de los cuales 24% desarrolló una transformación a leucemia mieloide aguda. Es frecuente que la médula ósea reporte hipoplasia con fibrosis y grasa aumentada.^{7,12,13,14} Los pacientes reportados cursaron con anemia y neutropenia ésta última siguiendo el patrón cíclico arriba mencionado, sólo en el caso 1 se realizó determinación de HbF con niveles altos. El aspirado de médula ósea reportó en ambos casos hipocelularidad, y sólo en el caso 2 infiltración grasa. El caso 1 permanece bajo tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos. En el seguimiento, ninguno de los pacientes ha desarrollado cambios mielodisplásicos.

Las alteraciones en la quimiotaxis y movilidad de los neutrófilos, independiente del número total, condiciona un riesgo aumentado de infecciones bacterianas graves. En el caso 1 se documentaron infecciones de vías respiratorias de repetición, como otitis media aguda supurada, que requirieron manejo intrahospitalario, principalmente en los primeros dos años de vida. En el caso 2 se documentaron procesos infecciosos más severos como enterocolitis, bacteremia y neumonía, que prolongaron su estancia intrahospitalaria, a pesar de tener cifras séricas de neutrófilos totales normales. Estas alteraciones hematológicas son las que condicionan incremento en la morbi-mortalidad de los pacientes con SSD.¹⁵

Zárate y colaboradores mencionan la talla baja asociada al grado de insuficiencia pancreática exócrina, así como a las alteraciones óseas propias de este síndrome, independientemente de los cuadros infecciosos de repetición. La talla baja y retraso del crecimiento se expresa en 50 a 60% de los casos de SSD, considerándose por lo tanto parte del mismo. En estos dos casos se documentó talla baja al momento del diagnóstico, sin embargo el caso 1 en su seguimiento hasta la adolescencia se mantiene en la percentila 25.²

Las alteraciones óseas se encuentran en 100% de los pacientes, con un espectro muy amplio que va desde edad ósea retardada, anomalías

costales (como acortamiento y engrosamiento costochondral, y estrechamiento de la caja torácica) hasta condrodisplasia metafisiaria de huesos largos (principalmente en cadera y rodillas), siendo esta última la más frecuente. Otros hallazgos son retraso de la aparición de centros de osificación secundarios, osteopenia generalizada, tubulación anormal de huesos largos (tibia y primer metacarpiano), clinodactilia y sindactilias, y deformidad en valgo de rodillas y caderas.^{2,3,4,5} En nuestros pacientes se encontraron varias alteraciones óseas relacionadas, como: retardo en la edad ósea, desmineralización, acopamiento de metáfisis distales de fémur y proximales de tibia, ensanchamiento de metáfisis distal de fémur y proximal de tibia, acopamiento epifisiario.

La asociación entre el gen SBDS y las alteraciones a nivel del metabolismo del RNA y sus consecuencias osteocondrales podrán explicar -con base en la teoría de Rubin, quien en 1964 consideró al SSD como una displasia con afectación de la fisis o placa de crecimiento- la consecuente falla e hipertrofia del cartílago de crecimiento; lo cual, unido al crecimiento oposicional del resto del cartílago, causa aumento del diámetro transversal de las metáfisis.^{2,5,14}

La elevación de transaminasas y la hepatomegalia son la afectación hepática más común y pueden presentarse en los primeros años de vida, mejorando con el paso de los años. La biopsia hepática muestra variación en el tamaño de los hepatocitos y expansión a nivel portal y/o infiltrado inflamatorio y fibrosis periportal. El mecanismo por el cual se presenta aún no está bien definido.^{2,16} Sólo el primer caso presentó elevación de transaminasas, motivo por el que se realizó biopsia hepática que mostró fibrosis portal moderada, necrosis aislada de hepatocitos y hemosiderosis. Las enzimas hepáticas se normalizaron con el paso del tiempo, sin datos de hepatopatía crónica. El paciente correspondiente al caso 2 no ha presentado elevación de transaminasas.

El ultrasonido de páncreas muestra un tamaño normal con ecogenicidad heterogénea. La tomografía abdominal en ocasiones revela lipomatosis pancreática,^{2,5,14} las alteraciones ecográficas se observaron sólo en el caso 2 y las tomográficas en el caso 1.

Conclusión

En todo paciente con insuficiencia pancreática exocrina asociada a alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia y/o plaquetopenia), en el cual se haya descartado fibrosis quística, se debe considerar el síndrome de Shwachman-Diamond.

Referencias

1. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, Khaw KT. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr* 1964;65:645-63.
2. Zárate-Mondragón FE, Ramírez-Mayans JA, Cervantes-Bustamante R, Mora-Tiscareño MA, Mata-Rivera N, Rodríguez-Lizárraga E. Síndrome de Shwachman. *Rev Gastroenterol Méx* 1996;61(4):371-5.
3. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, Richards N, Ellis L, Durie PR, Rommens JM. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* 2003;33(1):97-101.
4. Rothbaum RJ. Fibrosis quística y anomalías congénitas del páncreas exocrino. Capítulo 54 en: Wyllie-Hyams. Gastroenterología pediátrica. Editorial McGraw Hill. 2ª edición. p. 739-71.
5. Macipe RM, Javierre E, Lou MG, Heredia S, Calvo MT. Síndrome de Shwachman-Diamond. *An Pediatr (Barc)* 2006;65:79-82.
6. Hall GW, Dale P, Dodge JA. Shwachman-Diamond syndrome: UK perspective. *Arch Dis Child* 2006;91(6):521-4.
7. Woloszynek JR, Rothbaum RJ, Rawls AS, Minx PJ, Wilson RK, Mason PJ, Bessler M, and Link DC. Mutations of the SBDS gene are present in most patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Blood* 2004;104:3588-90.
8. Nakashima E, Mabuchi A, Makita Y, Masuno M, Ohashi H, Nishimura G, Ikegawa S. Novel SBDS mutations caused by gene conversion in Japanese patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Hum Genet* 2004;114(4):345-8.
9. Kuijpers TW, Alders M, Tool AT, Mellink C, Roos D, Hennekam RC. Hematologic Abnormalities in Shwachman-Diamond Syndrome: lack of genotype-phenotype relationship. *Blood* 2005;106:356-61.
10. Goobie S, Popovic M, Morrison J, Ellis L, Ginzberg H, et al. Shwachman-Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. *Am J Hum Genet* 2001;68:1048-54.
11. Austin KM, Leary RJ, Shimamura A. The Shwachman-Diamond SBDS protein localizes to the nucleolus. *Blood* 2005;106(4):1253-8.
12. Dror Y. Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(7):892-901.
13. Smith OP, Hann IM, Chessells JM, Reeves BR, Milla P. *Br J Haematol* 1996;94(2):279-84.
14. Shimamura A. Inherited bone marrow failure syndromes: molecular features. *Hematology* 2006:63-71.
15. Grispan Z, Pikora C. Infections in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:179-81.
16. Revert F, Pérez E, Pereda A. Hiperttransaminasemia como manifestación del síndrome de Shwachman-Diamond. *An Pediatr (Barc)* 2006;64(5):481-4.