

Síndrome de Shwachman-Diamond

R.M.^a Macipe Costa^a, E. Javierre Miranda^a, M.^aG. Lou Francés^a,
S. Heredia González^b y M.^aT. Calvo Martín^c

^aSección de Gastroenterología. ^bMédico Adjunto. ^cSección de Genética. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

El síndrome de Shwachman-Diamond es una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por insuficiencia pancreática exocrina, disfunción de la médula ósea, alteraciones esqueléticas y talla baja. En el artículo describimos las características clínicas, datos de laboratorio y tratamiento de un niño de 14 meses diagnosticado en nuestra consulta de dicho síndrome.

Palabras clave:

Niño. Neutropenia. Insuficiencia pancreática exocrina. Infecciones oportunistas. Síndrome. Cromosomas. Alteraciones musculoesqueléticas. Mutación. Síndromes mielo-displásicos.

SHWACHMAN-DIAMOND SYNDROME: A CASE REPORT

Shwachman-Diamond syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by exocrine pancreatic insufficiency, bone marrow dysfunction, skeletal abnormalities, and short stature. We describe the clinical characteristics, laboratory data, and treatment in a 14-month-old boy diagnosed with this syndrome in our unit.

Key words:

Child. Neutropenia. Exocrine pancreatic insufficiency. Bacterial infections. Opportunistic infections. Syndrome. Chromosomes. Musculoskeletal abnormalities. Mutation. Myelodysplastic syndromes.

INTRODUCCIÓN

Descrito por primera vez en 1964¹, el síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) es una rara enfermedad autosómica recesiva, con una incidencia aproximada de 1 cada 100.000 nacimientos^{2,3} y con una relación hombre:mujer de 1,7:1^{3,4}. Es la segunda causa de insuficiencia pancreática exocrina congénita en la infancia después de la fibrosis quística.

El SSD es una enfermedad multisistémica caracterizada por insuficiencia pancreática exocrina, disfunción de la médula ósea, alteraciones esqueléticas y talla baja^{2,5-8}. El pronóstico de los enfermos viene determinado por las infecciones bacterianas recurrentes, secundarias sobre todo a la alteración de los neutrófilos, así como por la disfunción medular y la leucemia.

Recientemente se ha identificado el gen *SBDS* como gen responsable del SSD. Este gen se ha localizado a nivel del cromosoma 7, en el *locus* 7q11^{5,9,10}.

En este artículo vamos a describir el caso clínico de una lactante que fue diagnosticado en nuestro servicio de este síndrome.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Un lactante de 14 meses es remitido a nuestro servicio para estudio de una hipertransaminasemia y un estancamiento ponderal desde los 9 meses de edad.

El niño no presentaba ningún antecedente familiar ni personal de interés. El peso al nacer fue de 3.390 g y la talla de 51 cm. Había presentado un adecuado desarrollo ponderoestatural hasta los 9 meses de edad, momento en el que empezó a presentar 4-5 deposiciones por día, pegajosas y de olor rancio junto con un estancamiento ponderoestatural.

A raíz del cuadro, su pediatra le realizó una analítica en la que únicamente destacaba una GOT de 464 U/l y una GPT de 514 U/l. Se le realizaron así mismo unos marcadores de enfermedad celíaca que fueron normales.

Tres meses después, ante la persistencia de la hipertransaminasemia, fue remitido a nuestro servicio para estudio.

En la exploración física destacaba un aspecto microscópico armónico, con un peso y una talla por debajo del percentil 3. El resto de la exploración fue normal.

Los exámenes complementarios realizados fueron los siguientes:

Correspondencia: Dra. R.M.^a Macipe Costa.
Pelegrín, 3, 4.º C. 50001 Zaragoza. España.
Correo electrónico: lugifel@gmail.com

Recibido en diciembre de 2005.
Aceptado para su publicación en febrero de 2006.

Hemograma: leucocitos 8.400 (N, 16%; L, 77%; M, 5,8%), hematocrito 34,6%, hemoglobina 11,6 g/dl y 313.000 plaquetas.

Bioquímica general: GOT, 417 U/l; GPT, 440 U/l; bilirrubina, GGT y fosfatasa alcalina normales.

Test del sudor normal.

Van de Kamer: sin esteatorrea. Elastasa en heces 11,5 µg/g.

Serologías de hepatitis virales, α₁-antitripsina, metabolismo del cobre y cinc normales.

Ecografía abdominal: hiperdensidad pancreática muy acusada sugestiva de insuficiencia pancreática exocrina.

En resumen nos encontrábamos con un cuadro de insuficiencia pancreática exocrina diagnosticado por una elastasa en heces prácticamente indetectable y un estudio ecográfico compatible, con un test del sudor normal repetido en dos ocasiones. Además, el niño presentaba un retraso del crecimiento y una neutropenia leve. Con la sospecha de un SSD, procedimos a realizar un estudio óseo radiológico que fue normal y un estudio genético que determinó que el niño era un heterocigoto compuesto de dos mutaciones en el gen *SBDS* (258 + 2T > C/183-184TA > CT) con lo que realizamos el diagnóstico del SSD en el niño.

Se realizó así mismo estudio genético en los padres resultando el padre portador de la mutación 183-184 TA > CT y la madre portadora de la mutación 258 + 2T > C.

Dado el diagnóstico, se inició tratamiento con enzimas pancreáticas, y vitaminas liposolubles, mejorando el aspecto de las heces pero no el desarrollo ponderoestructural, manteniéndose el peso y la talla debajo del percentil 3.

La cifra de neutrófilos ha ido variando llegando hasta cifras de 540 neutrófilos.

DISCUSIÓN

El fenotipo clínico del SSD es muy heterogéneo, mostrando una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Los datos centrales del síndrome son la insuficiencia pancreática exocrina y la disfunción medular, ambos esenciales para hacer el diagnóstico^{2,11}. Así mismo son característicos el retraso del crecimiento y las alteraciones esqueléticas^{2,11,12}.

Otros hallazgos posibles en el SSD aparecen en la tabla 1. Las alteraciones de piel, ojos y riñón son muy infrecuentes.

Los primeros síntomas y signos del SSD suelen aparecer en el primer año de vida, como es el caso de nuestro paciente³.

Cuando el diagnóstico se hace en la infancia, la disfunción pancreática está presente prácticamente en todos los casos. Son típicas las concentraciones bajas de amilasa (50-75% de los pacientes), tripsinógeno sérico bajo (70-98%), y test de estimulación pancreática alterados (100%)^{2,4}. Actualmente, la determinación de elastasa fecal es la prueba más eficaz para valorar la insuficiencia pancreática, por su alta especificidad y sensibilidad y por no verse alterados sus valores por la toma de enzimas pancreáticas. Se considera insuficiencia pancreática grave una cifra de elastasa en heces inferior a 100 µg/g de heces³. En cuanto a los estudios de imagen, la ecografía abdominal muestra un páncreas de tamaño normal o disminuido, con aumento de la ecogenicidad¹³. La TC revela una lipomatosis pancreática¹⁴. En nuestro caso el diagnóstico lo hicimos con una elastasa en heces de 11,5 µg/g, junto con ecografía sugestiva.

La afectación pancreática suele mejorar con la edad en el 40-60% de los casos, al parecer debido a un aumento de la secreción de lipasa con la edad^{2,8}.

El hallazgo hematológico más frecuente es una neutropenia intermitente que aparece en el 85-100% de los casos^{2,15,16}. Independientemente del número total de neutrófilos existe también una alteración de la migración de los mismos, por lo que existe un riesgo aumentado de infecciones bacterianas graves aún con una cifra normal de neutrófilos^{11,17}. La aparición de infecciones determina el pronóstico en la infancia¹⁸. Nuestro niño presentó en su evolución cifras de hasta 500 neutrófilos, que se recuperaron espontáneamente.

Otras alteraciones hematológicas que pueden encontrarse son anemia (50-80%), aumento de las concentraciones de hemoglobina fetal (80%) y trombocitopenia (25-85%)^{15,19}.

El retraso del crecimiento aparece en el 60% de los niños, y es independiente de la malabsorción digestiva, puesto que no mejora con la suplementación de enzimas pancreáticas, ni con la normalización de la función pan-

TABLA 1. **Otros síntomas asociados al síndrome de Shwachman-Diamond**

Órgano	Manifestación
Hígado	Hipertransaminasemia Esteatosis, fibrosis Hepatomegalia
Corazón	Fibrosis miocárdica
Desarrollo psicomotor	Problemas de aprendizaje Déficit de atención
Piel	Piel seca Ictiosis Hiperpigmentación
Ojos	Ptosis Estrabismo Coloboma Queratitis punctata
Riñón	Urolitiasis Acidosis tubular renal
Dientes	Displasia dental
Hormonal	Diabetes tipo 1 Retraso puberal

creática que puede aparecer con la edad. Es típica la talla y el peso por debajo del percentil 3^{8,15}. Al parecer el retraso se debe a un problema inherente del crecimiento². Nuestro caso no ha presentado de momento mejoría de la talla a pesar de la suplementación de enzimas pancreáticas, y está siendo controlado en la consulta de endocrinología para vigilar la evolución de la talla.

Las alteraciones óseas pueden aparecer en el 50-75% de los pacientes aunque un artículo reciente que revisa las alteraciones radiológicas en 15 pacientes, encuentra alteraciones en prácticamente todos los pacientes¹². Los hallazgos más frecuentes son las costillas cortas con engrosamiento costocondral, un estrechamiento de la caja torácica, más evidente en niños menores de 2 años y condrodisplasia metafisaria de huesos largos (sobre todo en caderas y rodillas)¹¹, más evidente en niños de más de 6 años. Otros hallazgos son: retraso de la aparición de centros de osificación secundarios, osteopenia generalizada, tubulación anormal de los huesos largos, sobre todo, tibia y primer metacarpiario, clinodactilia, sindactilias y deformidades en valgo de rodillas y caderas. En nuestro niño no aparecieron alteraciones en la serie ósea que se realizó, lo cual puede deberse a que el niño era muy pequeño en el momento en que se realizó.

Otros hallazgos posibles son la elevación de transaminasas y hepatomegalia, que suelen estar presentes los primeros años de vida y que suelen mejorar sin complicaciones con la edad. En nuestro caso la hipertransaminasemia fue el motivo de derivación a nuestra consulta.

Estudios recientes muestran que mutaciones del gen *SDBS* están presentes en la mayoría de los pacientes con SSD^{9,20}. Este gen se ha localizado en el cromosoma 7, en el *locus* 7q11. Las dos mutaciones más frecuentemente identificadas en la literatura médica en el gen *SDBS* (183-184 TA → CT [K62X] y IVS2 (258) + 2T → C[C84fs]), coinciden con las que presenta nuestro niño^{5,21,22}. Cada uno de los progenitores fueron portadores de una de las dos mutaciones descritas.

En cuanto al tratamiento, las intervenciones se harán en las siguientes líneas:

1. Suplementación de enzimas pancreáticas y vitaminas liposolubles.
2. Prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas invasivas con un tratamiento precoz de la enfermedad febril.
3. Corrección de las anormalidades hematológicas cuando sea posible.
4. Seguimiento y tratamiento de las deformidades ortopédicas.

La neutropenia grave o las infecciones recurrentes pueden ser tratadas con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)¹⁶. Sin embargo, existe controversia

sobre la posibilidad de acelerar el desarrollo de síndromes mieloproliferativos^{2,11}.

Pueden ser necesarias transfusiones en pacientes con anemia o trombocitopenia sintomática. La eritropoyetina puede también ser útil en el tratamiento de la anemia.

Se ha probado la hormona de crecimiento sin buenos resultados a largo plazo²³.

El trasplante de médula ósea es la única opción curativa para la disfunción medular grave, y se recomienda en pacientes con pancitopenia grave y síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos^{11,24-26}.

El pronóstico de esta enfermedad viene determinado por las infecciones²⁷ y por la aparición de procesos neoplásicos hematológicos. Las transformaciones más frecuentes son la leucemia mieloide aguda, linfocítica aguda y mieloide crónica juvenil^{2,3,7}. Este riesgo de malignización se cifra en torno al 25%^{3,4}. El riesgo es mayor en niños con pancitopenia progresiva. La supervivencia media de estos pacientes se calcula en torno a los 35 años²⁸.

BIBLIOGRAFÍA

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. Cipolli M. Shwachman-Diamond syndrome: Clinical phenotypes. *Pancreatol*. 2001;1:543-8.
3. Sociedad Española de Gastroenterología y Hepatología. Enfermedades del páncreas exocrino. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Madrid: Ergón; 2004. p. 201-12.
4. Shwachman-Diamond Syndrome (SDS). Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. Marzo 2005. Disponible en: <http://www.infobiogen.fr/services/chromcancer/Tumors/ShwachmanID1058.htm>
5. Mellink CH, Alders M, Van der Lelie H, Hennekam RH, Kuijpers TW. SBDS mutations and isochromosome 7q in a patient with Shwachman-Diamond syndrome: no predisposition to malignant transformation? *Cancer Genet Cytogenet*. 2004;154:144-9.
6. Smith OP. Shwachman-Diamond syndrome. *Semin Hematol*. 2002;39:95-102.
7. Dror Y. Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:892-901.
8. Ginzberg H, Shin J, Ellis L, Morrison J, Ip W, Dror Y, et al. Shwachman syndrome: Phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. *J Pediatr*. 1999;135:81-8.
9. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, Richards N, Ellis L, Durie PR, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet*. 2003;33:97-101.
10. Cunningham J, Sales M, Pearce A, Howard J, Stallings R, Telford N, et al. Does isochromosome 7q mandate bone marrow transplant in children with Shwachman-Diamond syndrome? *Br J Haematol*. 2002;119:1062-9.
11. Rothbaum RJ, Perrault J, Valchos A, Cipolli M, Alter B, Burroughs S, et al. Shwachman-Diamond syndrome: Report from an international conference. *J Pediatr*. 2002;141:266-70.
12. Makitie O, Ellis L, Durie PR, Morrison JA, Sochett EB, Rommens JM, et al. Skeletal phenotype in patients with Shwach-

- man-Diamond syndrome and mutations in SBDS. *Clin Genet*. 2004;65:101-12.
13. Nijs E, Callahan MJ, Taylor GA. Disorders of the pediatric pancreas: Imaging features. *Pediatr Radiol*. 2005;35:358-73; quiz 457.
 14. Genieser NB, Halac ER, Greco MA, Richards HM. Shwachman-Bodian syndrome. *J Comput Assist Tomogr*. 1982;6:1191-2.
 15. Mack DR, Forstner GG, Wilschanski M, Freedman MH, Durie PR. Shwachman syndrome: Exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. *Gastroenterology*. 1996;111:1593-602.
 16. Stein SM, Dale DC. Molecular basis and therapy of disorders associated with chronic neutropenia. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3:385-8.
 17. Stepanovic V, Wessels D, Goldman FD, Geiger J, Soll DR. The chemotaxis defect of Shwachman-Diamond Syndrome leukocytes. *Cell Motil Cytoskeleton*. 2004;57:158-74.
 18. Cipolli M, D'Orazio C, Delmarco A, Marchesini C, Miano A, Mastella G. Shwachman's syndrome: Pathomorphosis and long-term outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29:265-72.
 19. Smith OP, Hann IM, Chessells JM, Reeves BR, Milla P. Haematological abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol*. 1996;94:279-84.
 20. Shamma C, Menne T, Hilcenko C, Michell S, Goyenechea B, Boocock G, et al. Structural and mutational analysis of the SBDS protein family: insight into the leukemia-associated Shwachman-Diamond syndrome. *J Biol Chem*. 2005.
 21. Woloszynek JR, Rothbaum RJ, Rawls AS, Minx PJ, Wilson RK, Mason PJ, et al. Mutations of the SBDS gene are present in most patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Blood*. 2004;104:3588-90.
 22. Nakashima E, Mabuchi A, Makita Y, Masuno M, Ohashi H, Nishimura G, et al. Novel SBDS mutations caused by gene conversion in Japanese patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Hum Genet*. 2004;114:345-8.
 23. Spoto-Cannons A. Shwachman-Diamond syndrome. Octubre 2002. Disponible en: <http://www.emedicine.com/ped/topic2060.htm>
 24. Dokal I, Rule S, Chen F, Potter M, Goldman J. Adult onset of acute myeloid leukaemia (M6) in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol*. 1997;99:171-3.
 25. Cesaro S, Oneto R, Messina C, Gibson BE, Buzyn A, Steward C, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond disease: A study from the European Group for blood and marrow transplantation. *Br J Haematol*. 2005;131:231-6.
 26. Donadieu J, Michel G, Merlin E, Bordigoni P, Monteux B, Beaupain B, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond syndrome: Experience of the French neutropenia registry. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:787-92.
 27. Grinspan Z, Pikora C. Infections in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:179-81.
 28. Alter B, Young N. The bone marrow failure syndromes. En: Nathan DGOS, editor. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 276-8.