

Síndrome de Shwachman

Flora E. Zárate Mondragón,* Jaime A. Ramírez Mayans,*
Roberto Cervantes Bustamante,* Ma. Antonieta Mora Tiscareño,**
Norberto Mata Rivera,* Efrén Rodríguez Lizárraga*

* Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

** Servicio de Radiología. Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, CP 04530.

Tel.: 6-06-00-02 Ext. 188

Antecedentes El síndrome de Shwachman es considerado como la segunda causa de insuficiencia pancreática en niños, se acompaña de disfunción de la médula ósea así como de alteraciones esqueléticas. **Objetivo:** Conocer e identificar las manifestaciones clínicas, de laboratorio y gabinete en los paciente con síndrome de Shwachman. **Material y métodos:** Se estudió a paciente femenino de un año cuatro meses realizándole historia clínica tomándose para el estudio peso y talla, percentilas y examen físico. **Exámenes de laboratorio:** biometría hemática, hemoglobina fetal, ferrocínica, determinación de vitamina B12 y folatos, aspirado de médula ósea, pruebas de absorción intestinal, coproparasitoscópicos y coprocultivos, coproantígeno para *Giardia*, transaminasas séricas, perfil viral para hepatitis, electrolitos en sudor. **Gabinete:** Radiografía de huesos largos, cadera, ultrasonido abdominal y tomografía axial computarizada pancreática. Biopsia hepática e intestinal. **Resultados:** En la paciente se corroboró la presencia de insuficiencia pancreática, alteración de la médula ósea, alteraciones óseas compatibles con el síndrome de Shwachman.

Palabras clave: Síndrome de Shwachman, insuficiencia pancreática, neutropenia cíclica.

Background Shwachman syndrome has been recognized as the second most frequent cause of pancreatic insufficiency in children and it is related to hematological and bony abnormalities. **Aims:** To know the main clinical symptoms, analytical data, radiological and sonographic findings in the Shwachman syndrome. **Materials and methods:** We present a 1 year 4 months old girl with Shwachman syndrome. We reviewed the clinical history taking into consideration height/weight relationship according to percentiles and physical examination. **Analytical data:** blood counts, fetal hemoglobin, vitamin B12 and folate levels, bone marrow examination, stool cultures and examination for ova and parasites, transaminase levels, sweat electrolytes, serologic tests for viral hepatitis. **Radiological studies:** bone series and bone age, abdominal sonography and computed tomography. **Liver and intestinal biopsies.** **Results:** In this patient we confirmed the presence of exocrine pancreatic insufficiency, dysfunction of the bone marrow and bony abnormalities typical in Shwachman syndrome.

Key words: Shwachman syndrome, pancreatic insufficiency, cyclic neutropenia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Shwachman fue descrito por primera vez en 1964 por los doctores Harry Shwachman y L. Diamond.¹ Este síndrome se caracteriza por insuficiencia pancreática exocrina y disfunción de la médula ósea sin tener relación con la fibrosis quística del páncreas.¹ En 1967, Burke describió el componente de condrodisplasia metafisial.² Aun cuando hasta la fecha

este síndrome se reconoce como la segunda causa de insuficiencia pancreática exocrina en la infancia, su frecuencia exacta se desconoce.^{3,4} Posteriormente a la descripción magistral de Shwachman y el componente metafisario de Burke, otras alteraciones han sido descritas e incluidas como parte del síndrome tales como: hepatomegalia con o sin alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, así como otras anomalías esqueléticas tales como edad ósea retarda-

da, tubulación anormal de los huesos largos, deformidad en valgo de codos y rodillas.^{5,6} Sin embargo, se acepta que estos cambios pueden no estar presentes en todos los casos.^{5,6} Histológicamente se caracteriza por infiltración grasa del páncreas, la cual reemplaza a las glándulas exocrinas.^{1,4} El objetivo del presente trabajo es el conocer la forma de presentación clínica, hallazgos de laboratorio y gabinete característicos de este síndrome, así como el de realizar una revisión de la literatura.

CASO CLÍNICO

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

Su padecimiento actual lo inició desde su nacimiento con la presencia de evacuaciones disminuidas de consistencia, fétidas con esteatorrea, lenteria y creatorrea en número de 4 al día.

A los 4 meses de edad se agrega la presencia de palidez progresiva, motivo por el que fue transfundida en 4 ocasiones, en otra institución, desconociéndose la indicación de las mismas. Es vista por primera vez en el Instituto Nacional de Pediatría a la edad de 7 meses en el servicio de hematología por anemia en estudio. Se manejó con hierro oral por 4 meses sin mejoría. Posteriormente presentó neutropenia y plaquetopenia, por lo cual se realizó aspirado de médula ósea, el cual reporta hipocelularidad con hiperplasia y cambios megaloblásticos eritroides. La determinación de hemoglobina fetal en dos ocasiones mostró valores elevados. La determinación de folatos y vitamina B12 fueron normales. A la edad de 1 año 2 meses es referida al servicio de gastroenterología por la presencia de diarrea crónica continua con detención de peso y talla.

Exploración física: peso 7,500 kg, talla 70 cm, perímetro cefálico 42 cm (percentilas-3). Palidez ++, edad aparente menor a la cronológica, cabeza y cuello sin alteraciones, cardiopulmonar sin compromiso, abdomen blando depresible no doloroso, hígado de 4 cm por percusión total de características normales, no visceromegalias ni masas, resto normal.

Biometría hemática: hemoglobina 9.9 g%, leucocitos 4,400 mmc, linfocitos 34%, monocitos 11%, segmentados 55%, plaquetas 43,000 mmc. Tiempo de protrombina 72%. Tiempo parcial de tromboplastina 42". Pruebas de absorción intestinal: grasa en heces

positiva + + + + (Sudán III), actividad tróptica deficiente en tres ocasiones. Prueba de lactosa en aire exhalado normal, D xylosa 15 mg% a la hora. Electrolitos en sudor 33 y 35 mmol/lit. Alanino amino transferasa (ALT) 266 mU/ml, aspartato amino transferasa (AST) 241 mU/ml, deshidrogenasa láctica (DHL) 403 mU/ml, colesterol 90 mg/100 ml, fosfatasa alcalina 252 mU/ml, gamma glutamil transpeptidasa 21 mU/ml, proteínas totales 6.7 g/100 ml, albúmina 4.0 g/100 ml, globulinas 2.7 g/100 ml, relación albúmina/globulina 1.5. Electroforesis de proteínas: albúmina 4.48 g/dl (nl 3.20-5.3 g/dl), alfa 1 0.19 g/dl (nl 0.10-0.40 g/dl), alfa 2 0.44 g/dl (nl 0.4-1.00 g/dl), beta 0.38 g/dl (nl 0.50-1.10 g/dl), gamma 0.81 g/dl (nl 0.70-1.70 g/dl). Perfil viral: anticuerpos contra el virus de la hepatitis A negativo, anticuerpos anticore y antígeno de superficie del virus de la hepatitis B negativos, anticuerpos contra el virus de la hepatitis C negativos, anticuerpos contra citomegalovirus y Epstein-Barr negativos. Inmunoglobulinas: IgG 1,500 mg/dl, IgM 133 mg/dl, IgA 59 mg/dl. Complemento sérico 170 UI/dl. Ferrocínica: hierro sérico 233 µg/dl (nl 80-160 µg/dl). Captación total de combinación 266 µg/dl (nl 240-400 µg/dl), índice de saturación 87% (nl 40 ± 20%). Vitamina B12 1,191 pg/ml (nl 200-950 pg/ml). Folatos 20 mg/ml (nl 0-17.99 mg/ml). Tamiz metabólico normal. Coproparasitoscópicos⁹ negativos. Coprocultivos³ negativos. Coproantígeno para *Giardia* negativo.



Figura 1. En la mano se observa disminución de la mineralización y retardo en la edad ósea (6 meses).



Figura 2. En pelvis se identifica disminución de la estatura de la cabeza femoral derecha, lo que condiciona aumento del espacio articular.

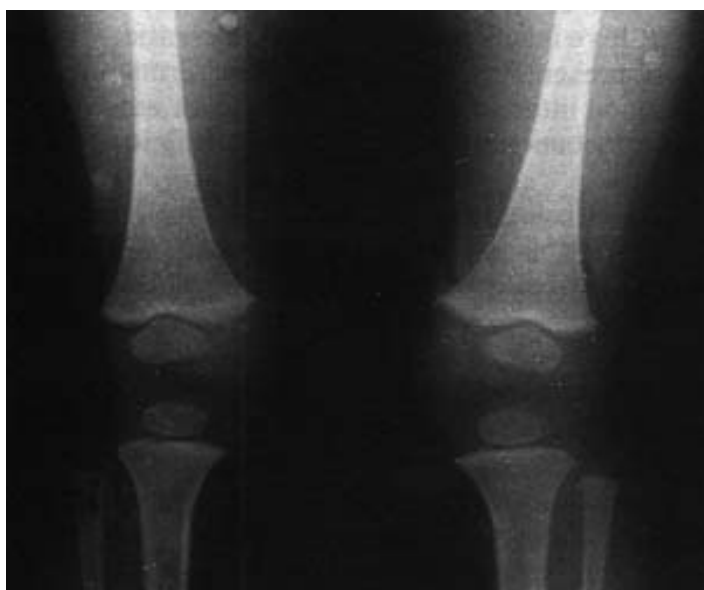


Figura 3. En rodilla se identifica moderado acopamiento de las metafisis de fémur y tibia, mínima desmineralización.

Gabinete: Radiografía de mano: edad ósea retardada, corresponde a 6 meses de edad (Figura 1). Radiografía de pelvis: aplanamiento de la epífisis femoral derecha en relación a la izquierda y mínimo aumento del espacio articular (Figura 2). Radiografía simple de huesos largos y rodilla: moderada desmineralización de las estructuras óseas expuestas con moderado acopamiento de las metafisis distales de fémur y proximales de tibia (Figura 3). Tránsito intestinal: cambios de floculación, segmentación y fragmentación

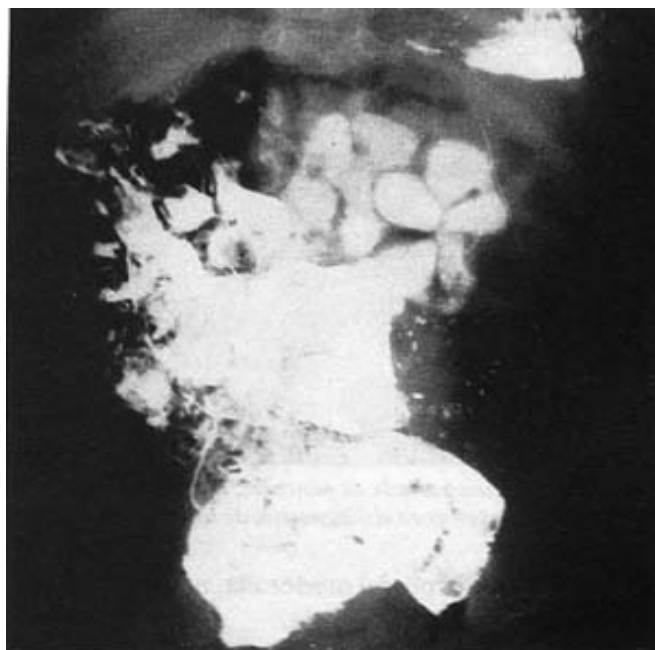


Figura 4. Tránsito intestinal con fragmentación, floculación y segmentación del medio de contraste.

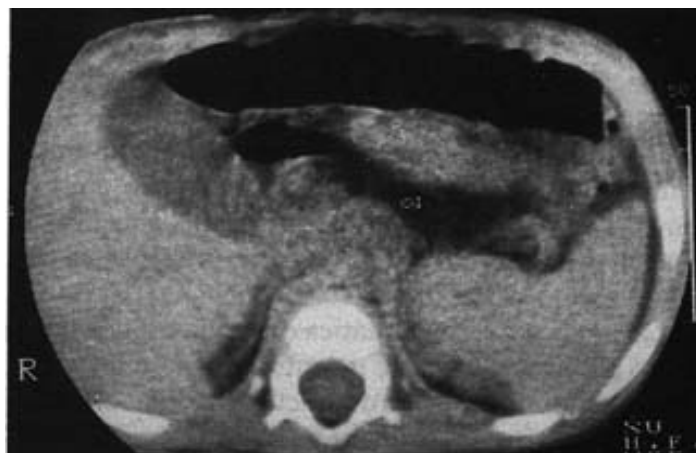


Figura 5. TAC simple de páncreas con disminución de la ecogenicidad (-68 U.H.), lo que corresponde a densidad de grasa.

del bario (Figura 4). Ultrasonido hepático y pancreático: páncreas de características normales con hepatoesplenomegalia con ecogenicidad hepática aumentada. Tomografía axial computarizada (TAC) simple y contrastado de páncreas: desde los cortes simples se identifica hipodensidad del páncreas de -68 UH, por la presencia de tejido grasa; después de la infusión de medio de contraste se sigue identificando la hipodensidad de -36 UH (Figuras 5 y 6).

Endoscopia de esófago, estómago y duodeno normal. Biopsia de duodeno sin alteraciones (no se encontró aplanamiento ni atrofia de las vellosidades). Biopsia

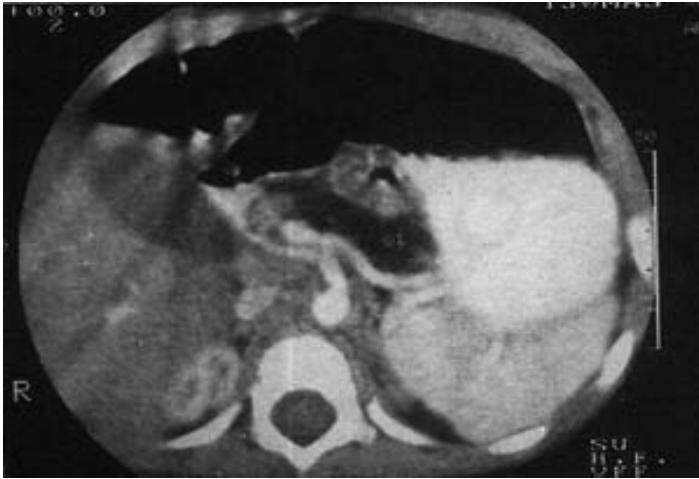


Figura 6. TAC contrastada de páncreas. Persiste densidad baja (-36 U.H.), lo que corrobora el diagnóstico de lipomatosis pancreática.

hepática: fibrosis portal moderada, necrosis aislada de hepatocitos y hemosiderosis.

DISCUSIÓN

El síndrome de Shwachman es una entidad patológica caracterizada por insuficiencia pancreática exocrina, disfunción de la médula ósea y condrodisplasias metafisiales.^{1,2} Su causa es desconocida, sin embargo, se cree que exista una disfunción de los microtúbulos y microfilamentos que afecta a la división celular, movilidad de los neutrófilos, secreción glandular y función de los condrocitos.⁷ Al parecer se hereda con carácter autosómico recesivo.^{8,9}

La insuficiencia pancreática exocrina está caracterizada por la presencia de esteatorrea en grado variable, así como disminución de la actividad de las enzimas pancreáticas (tripsina, lipasa y amilasa intraduodenales).⁸ En nuestro caso la manifestación clínica predominante fue diarrea crónica continua con detención de peso y talla, apreciándose evacuaciones con esteatorrea; la actividad trípica fue deficiente y la determinación de grasas en heces (Sudán III) fue positiva +++ en tres ocasiones. Aun cuando la cifra de albúmina sérica fue normal, la paciente mostró datos de detención de crecimiento. Los coproparasitoscópicos, los coprocultivos, coproantígeno para *Giardia* fueron negativos, lo que descarta proceso infeccioso o parasitario agregado. Aunque la curva de D-xylosa estuvo por debajo de lo normal, la biopsia de intestino delgado fue normal, descartando algún tipo de atrofia de vellosidades intestinales. En nuestro país en un niño con diarrea crónica y detención de peso y talla las causas más

frecuentes son infecciosas asociados a parasitosis y de éstos *Giardia lamblia* con salmonela.^{10,11,12} A diferencia de la fibrosis quística del páncreas, la determinación de electrólitos en sudor en estos niños es normal.⁸ Histológicamente el páncreas muestra la presencia de lipomatosis, sustitución del tejido exocrino por grasa, la cual puede hacerse evidente por medio de ultrasonido pancreático, que es el método de elección para valorar alteraciones pancreáticas, especialmente en niños. La típica imagen es la de un páncreas de tamaño normal con hiperecogenicidad difusa, similar a la grasa retroperitoneal, lo que no se encontró en nuestro paciente.⁸ Por otro lado la diferenciación absoluta de la lipomatosis y la fibrosis sólo se logra con la tomografía axial computarizada (TAC) en donde es posible demostrar la presencia de baja densidad del tejido pancreático, como sucedió en este paciente (Figuras 5 y 6).⁴ Sin embargo, estos cambios son indistinguibles de los observados en el síndrome de Johanson-Blizard, que se caracteriza por aplasia de las alas nasales, sordera, hipotiroidismo, ausencia de los dientes permanentes, defectos craneales e insuficiencia exocrina pancreática,¹³ datos que no presentó nuestro paciente. El síndrome de mala absorción intestinal que se presenta en estos niños está directamente en relación a la insuficiencia pancreática.

La talla baja que presentan estos pacientes es independiente de la frecuencia de infecciones, del grado de insuficiencia pancreática exocrina, de la desnutrición y no mejora con la sustitución de enzimas pancreáticas, observándose evacuaciones de mejor aspecto y con disminución de frecuencia,^{7,15} a diferencia de los niños con fibrosis quística que mejora su incremento ponderal con la administración de enzimas pancreáticas.

Las alteraciones hematológicas incluyen anemia en el 50%, neutropenia intermitente en el 83 al 95%,^{7,9} trombocitopenia en el 34%;⁸ en nuestro paciente se encontró anemia 8.0, neutropenia 1,200 y trombocitopenia 43,000 mmc, así como niveles elevados de hemoglobina fetal en dos ocasiones, lo que se ha descrito que puede preceder a la disfunción medular.⁹ Estos pacientes presentan una mayor susceptibilidad a las infecciones, ya que para algunos autores la quimiotaxis y la movilidad de los neutrófilos es anormal, en tanto que para otros autores es normal.^{8,9} La alteración hepática reportada en estos pacientes es secundaria a la disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos, la cual puede causar alteración en la producción de los radicales libres con peroxidación lipídica y como consecuencia daño a la membrana del hepatocito.³

El 100% de estos pacientes presentan alteraciones óseas,⁵⁻⁸ encontrando edad ósea retardada, anomalías de la porción anterior de las costillas, condrodisplasia metafisial de la cabeza y cuello femoral, rodillas, ulna, huesos iliacos y alteraciones de los cuerpos vertebrales.^{5,8} Se han documentado otras anormalidades esqueléticas asociadas, como la tubulación anormal de los huesos largos, deformidad en valgo de codos y rodillas, clinodactilia.⁵ En nuestro paciente se documentó: edad ósea retardada, aplanamiento de la epífisis femoral derecha con aumento del espacio articular, moderada desmineralización de estructuras óseas, acopamiento de las metafisis distales de fémur y proximales de tibia. Rubin en 1964 consideró al síndrome de Shwachman como una displasia con afectación de la fisis o placa de crecimiento, lo que tiene como consecuencia una falla en la hipertrofia del cartílago de crecimiento, lo que, unido con el crecimiento oposicional del resto del cartílago, causa un aumento del diámetro transversal de las metafisis.¹⁴

La afectación hepática más común es la de una hepatomegalia moderada con o sin alteración de las pruebas bioquímicas de funcionamiento hepático. La biopsia hepática muestra una variación del tamaño de los hepatocitos y expansión a nivel portal¹⁶ y/o infiltrado inflamatorio y fibrosis periportal;⁵ como lo que se encontró en nuestro paciente.

Si bien es cierto que la fibrosis quística y el síndrome de Shwachman son causas frecuentes de síndrome de mala absorción intestinal en países como Estados Unidos y en algunos de Europa, es importante hacer notar que en países como México las primeras causas son las infecciosas ya sean parasitarias o bacterianas, lo que obliga al médico a descartarlas de primera intención en un paciente con diarrea crónica con o sin mala absorción intestinal.^{10,12,17}

BIBLIOGRAFÍA

- Shwachman H, Diamond L, Oski FA, Khanw KT. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr* 1964;65:645-663.
- Burke V, Colebatch JH, Anderson CM, Simons MJ. Association of pancreatic insufficiency and chronic neutropenia in childhood. *Arch Dis Child* 1967;42:147-157.
- Wilschanski M, Van der Hoeven E, Phillips J, et al. Shwachman Diamond Syndrome Presenting as Hepatosplenomegaly. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:111-113.
- Robberecht E, Nachtegaele P, Van Rattinthe R, et al. Pancreatic lipomatosis in the Shwachman-Diamond syndrome. Identification by sonography and CT-scan. *Pediatr Radiol* 1985; 15: 348-349.
- Dhar S, Anderton JM, et al. Orthopaedic Features of Shwachman Syndrome. *J Bone and Joint Surg* 1994;76-A:278-282.
- Liebman WM, Rosental E, Hirschberger M, Thaler M. Shwachman-Diamond Syndrome and Chronic Liver Disease. *Clin Pediatr* 1979;18:695-698.
- Agget PJ, Cavanagh NPC, Mattew DJ, et al. Shwachman's syndrome. A review of 21 cases. *Arch Dis Child* 1980;55:331-347.
- Berrocal T, Simon MJ, Al-Assir Y, et al. Shwachman-Diamond syndrome: clinical, radiological and sonographic aspects. *Pediatr Radiol* 1995;25:289-292.
- Ruiz-López MJ, Pérez-Jurado L, Cano-Fernández J, et al. Síndrome de Shwachman: a propósito de un caso de presentación atípica. *An Esp Pediatr* 1992;37:241-242.
- Ramírez-Mayans J, Rivera-Echegoyen M, Mora-Tiscareño MA. Principales manifestaciones gastrointestinales de la *Giardiasis*. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1988;40:571-576.
- Ramírez-Mayans J, Rivera-Echegoyen M, Calva-Rodríguez R. Evaluación de la curva de D-xylosa como indicador de daño de la mucosa intestinal. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1988;40:131-134.
- Ramírez-Mayans J, Carrillo J, Rivera-Echegoyen M. Biopsia intestinal en niños con diarrea crónica. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1988;40:632-637.
- Jones NL, Hofley PM, Durie PR. Pathophysiology of the pancreatic defect in Johanson-Blizzard syndrome: A disorder of acinar development. *J Pediatr* 1994;125:406-408.
- McLennan TW, Steinbach HL. Shwachman's syndrome: the broad spectrum of bony abnormalities. *Radiology* 1974;112:167-173.
- Shmerling DH, Prader A, Hitzig WH, et al. The syndrome of exocrine pancreatic insufficiency, neutropenia, metaphyseal disostosis and dwarfism. *Helvetica Pediat Acta* 1969;24:547-575.
- Brueton MJ, Mavromichalis J, Goodchild MC, Anderson CM. Hepatic dysfunction in association with pancreatic insufficiency and cyclical neutropenia in Shwachman-Diamond syndrome. *Arch Dis Child* 1977;52:76-78.
- Ramírez-Mayans JA. *El niño con diarrea crónica*. Primera edición 1983. Editorial Interamericana.