REVISIÓN

Rev ACAD 2021; 36 (4): 225-234

SÍNDROMES ASOCIADOS A INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA EN NIÑOS

SYNDROMES ASSOCIATED WITH EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY IN CHILDREN

A. G. Ayala-German, L. Casas-Guzik, A. Sabillon-Mendoza, F. Zarate-Mondragon, E. Toro-Monjaraz, J. Cadena-Leon, K. Ignorosa-Arellano, A. Loredo-Mayer, E. Montijo-Barrios, R. Cervantes-Bustamante, J. Ramirez-Mayans

Departamento de Gastroenterología y Nutrición
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia pancreática exocrina es un síndrome caracterizado clínicamente por esteatorrea como principal manifestación, cuyo abordaje resulta un reto diagnóstico tanto para el pediatra como para el gastroenterólogo pediatra. Su etiología es diversa, incluyendo causas anatómicas y genéticas, como Fibrosis Quística, síndrome de Shwachman Diamond, síndrome de Pearson, síndrome de Johanson Blizzard y síndrome de Jeune.

Objetivos: Presentar aquellos síndromes genéticos que manifiestan, dentro de su cuadro clínico, insuficiencia pancreática exocrina, con la intención de lograr establecer el diagnóstico a edades tempranas y poder ofrecer un tratamiento oportuno, evitando así complicaciones y secuelas que deriven en morbimortalidad elevada y secuelas permanentes.

Metodología: Búsqueda en las bases de datos de PubMed/MEDLINE, Google Scholar, SciELO, Latindex e Imbiomed durante abril y mayo de 2020 incluyendo "Pancreatic exocrine insufficiency", "Shwachman-Diamond syndrome" y términos relacionados con preferencia por artículos originales, de revisión y revisiones sistemáticas publicados en los últimos 10 años. Dado que se trata de síndromes de baja prevalencia, se consideraron además series y reportes de caso.

Conclusiones: Los hallazgos clínicos resultan de suma importancia en la realización de diagnósticos diferenciales ante un paciente con insuficiencia pancreática exocrina, de modo que nos permitan guiar la selección de estudios diagnósticos para esclarecer la etiología de forma oportuna.

PALABRAS CLAVE: insuficiencia pancreática, síndrome de Shwachman Diamond, síndrome de Pearson, síndrome de Johanson Blizzard, síndrome de Jeune.

TRABAJO ENVIADO: 23/05/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 21/08/2021

CORRESPONDENCIA:

Ana Gabriela Ayala-German
Dirección Responsable de la correspondencia:
Instituto Nacional de Pediatría.
Avenida Insurgentes Sur 3700,
Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, CP 04530.
Ciudad de México, México.
anagabriela.german@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Exocrine pancreatic insufficiency is a syndrome characterized clinically by steatorrhea as the main manifestation, whose approach is a diagnostic challenge for both the pediatrician and the pedia-

tric gastroenterologist. Its etiology is diverse, including anatomical and genetic causes, such as Cystic Fibrosis, Shwachman Diamond syndrome, Pearson's syndrome, Johanson Blizzard syndrome and Jeune syndrome.

Objectives: Present the genetic syndromes that manifest, with exocrine pancreatic insufficiency, with the intention of establishing the diagnosis at an early age and being able to offer timely treatment, thus avoiding complications and sequels that lead to high morbidity and mortality and permanent sequelae.

Methodology: Search in PubMed / MEDLINE, Google Scholar, SciELO, Latindex and Imbiomed databases during April and May 2020, including "Pancreatic exocrine insufficiency", "Shwachman-Diamond syndrome" and terms related giving preference for original articles, reviews and systematic reviews published in the last 10 years. Since the low prevalence of these syndromes, series and case reports were also considered.

Conclusions: The clinical findings are of utmost importance when making differential diagnoses for a patient with exocrine pancreatic insufficiency, so that they allow us to guide the selection of diagnostic studies to clarify the etiology in a timely manner.

KEYWORDS: pancreatic insufficiency, Shwachman Diamond syndrome, Pearson syndrome, Johanson Blizzard syndrome, Jeune syndrome.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia pancreática exocrina es un síndrome caracterizado clínicamente por esteatorrea como principal manifestación, la cual se desarrolla una vez que se han dañado permanentemente más del 90% de los acinos pancreáticos y ocasiona diarrea crónica y falta de medro. En múltiples ocasiones, su abordaje diagnóstico resulta un reto tanto para el pediatra como para el gastroenterólogo pediatra.

La etiología de la insuficiencia pancreática exocrina es diversa; incluyendo causas anatómicas como aplasia o hipoplasia pancreática y causas genéticas, cuyo mayor ejemplo es la Fibrosis Quística, entidad ampliamente conocida, seguida del síndrome de Shwachman Diamond (SSD) y con menor frecuencia síndrome de Pearson (SP), síndrome de Johanson Blizzard (SJB) y síndrome de Jeune (SJ) [1].

El objetivo de esta revisión es presentar aquellos síndromes genéticos que manifiestan, dentro de su cuadro clínico, insuficiencia pancreática exocrina, con la intención de lograr establecer el diagnóstico a edades tempranas y poder ofrecer un tratamiento oportuno, evitando así complicaciones y secuelas que afecten al niño de forma permanente. Dentro de los síndromes expuestos, se excluye la Fibrosis Quística por tratarse de un tema ampliamente conocido y estudiado por la mayoría de la población médica.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de PubMed/MEDLINE, Google Scholar, SciELO, Latindex e Imbiomed durante abril y mayo de 2020 incluyendo "Pancreatic exocrine insufficiency", "Shwachman-Diamond syndrome" y términos relacionados. Para secciones específicas se utilizaron operadores booleanos (e.g., Shwachman-Diamond syndrome AND Malnutrition). Se dio preferencia a artículos originales, artículos de revisión y revisiones sistemáticas publicados en los últimos 10 años. Debido a que se trata de síndromes de baja prevalencia, se consideraron además series y reportes de caso. La última búsqueda se realizó la segunda semana de mayo de 2020.

Síndromes asociados a insuficiencia pancreática exocrina

Síndrome de Shwachman Diamond

Es un síndrome poco frecuente, autosómico recesivo, caracterizado por insuficiencia pancreática exocrina, disfunción de médula ósea, talla baja y alteraciones esqueléticas. Comprende la segunda causa hereditaria más común de insuficiencia pancreática exocrina después de la Fibrosis Quística [2] y es la tercera causa hereditaria de anemia, precedida por Anemia de Fanconi y Anemia de Diamond- Blackfan [3].

Su incidencia es de 1 por cada 77.000 nacidos vivos [4] con una relación hombre-mujer de 1.7:1[3] y mediana de edad al diagnóstico de 1.3 años [5], sin predilección étnica o racial [3].

El primer reporte de esta entidad data de 1961, por Nezelof y Watchi, quienes describieron dos niños con hipoplasia lipomatosa congénita del páncreas y leucopenia, [2] sin embargo, no fue hasta 1964 cuando Harry Shwachman, pediatra especialista en Fibrosis Quística y Louis Diamond, hematólogo pediatra, describieron seis pacientes que presentaban diarrea crónica con fallo de medro asociada a ausencia o disminución de la actividad de enzimas pancreáticas y cloros en sudor

Rev ACAD 2021; 36 (4): 225-234

negativos. Todos presentaban alteraciones hematológicas, siendo la neutropenia la más común, y, en algunos casos, se acompañaba de anemia y trombocitopenia [6]. Posteriormente, se describieron más casos por Agget y colaboradores, entre los cuales se destacaron las alteraciones esqueléticas condrodisplásicas y costales [7,8,9].

El SSD es una ribosomopatía, es decir, una mutación en los genes que codifican para proteínas ribosómicas [10], encargadas de la síntesis de proteínas. Aproximadamente el 90% de los casos presenta mutaciones bialélicas en el cromosoma 7, en el gen SBDS (Shwachman-Bodian-Diamond Syndrome). El resto se encuentran en el cromosoma 20 [10,11,12]. Asímismo, se han descrito dos genes, DNAJC21 y EFL1, en pacientes con características clínicas de SSD que no presentan las alteraciones más frecuentes [11,13]. Esta mutación deriva en afectación del desarrollo cerebral y óseo así como en la proliferación y diferenciación de las células acinares, sanguíneas y apoptosis eritrocitaria [14].

Clínicamente, hay afectación multisistémica, destacando insuficiencia pancreática exocrina de severidad variable, neutropenia cíclica y alteraciones esqueléticas [9]. La esteatorrea, manifestación clínica más característica, secundaria a la insuficiencia pancreática exocrina, se presenta en 86-90% de los casos. En el 50% de los niños afectados, la esteatorrea se produce en los 6 primeros meses, y en el 90% dentro del primer año [2,15]. Dicha afección es resultado de la mutación en SBDS, que provoca un desarrollo anormal de los acinos pancreáticos y su reemplazo por tejido adiposo (lipomatosis pancreática), observable mediante ultrasonografía en la mayoría de los casos. Bioquímicamente puede encontrarse disminución de amilasa (50-75%) y tripsinógeno sérico (70-98%), sin embargo, el estándar de oro para el diagnóstico de insuficiencia pancreática es la elastasa fecal, la cual se confirma con valores menores a 100mcg/g (severa) o 100-200mcg/g (leve a moderada) con una sensibilidad y especificidad de 70 y 100% respectivamente [16]. La esteatorrea mejorará con los años debido al crecimiento pancreático en 40-60% de los casos, sin embargo, se requiere suplementación de vitaminas liposolubles (A,D,E,K) de por vida [2,17,18,19,20]. Un 15% presentan hepatomegalia y de ellos, el 50-75% hipertransaminasemia persistente [9,17,21]. A partir de los 6 meses de edad, suele detectarse disminución en la velocidad de crecimiento, lo cual mejora si se instaura tratamiento oportuno a la malabsorción intestinal con enzimas pancreáticas exógenas. Desde el 2019 contamos con gráficas de crecimiento adaptadas para estos pacientes, realizadas con una cohorte italiana de 0 a 8 años, las cuales están influenciadas por el defecto genético y no por la malabsorción subyacente [22].

La mutación de SDBS también propicia un desarrollo anormal de concavalina A y metaloproteasas de matriz [23]. La concavalina A es una proteína de la familia de las lecitinas, que interactúa con receptores de tipo manosa, promoviendo la aglutinación de los eritrocitos, células musculares, linfocitos, fibroblastos, adipocitos y algunos tipos de células cancerosas. Las metaloproteasas de matriz son enzimas implicadas en la cicatrización de heridas, angiogénesis y metástasis [24]. Esto explica la neutropenia presente en 88-100% de los pacientes que se diagnostican en el periodo neonatal, de las cuales en dos terceras partes será cíclica y el resto crónica [25]. Dicha neutropenia puede acompañarse de alteración en la quimiotaxis [4,19,23] y se trata con factor estimulante de granulocitos en caso de infección [3,20]. Además, 20-88% presentan trombocitopenia, 80% anemia normocítica (o macrocítica) normocrómica [21] y 10-65% pancitopenia. La biopsia de médula ósea puede demostrar hipocelularidad y fibrosis o ser normal si se realiza muy temprano en la historia natural de la enfermedad [25]. Las afecciones en médula ósea se consideran un síndrome mielodisplásico, con propensión a la malignidad una vez que las citopenias se vuelven refractarias [26]. Así mismo, las ribosomopatías conceden mayor riesgo de producir tumores sólidos, por lo que se recomienda seguimiento estrecho [11,27]. En los casos de evolución a aplasia medular severa y leucemia mieloide aguda, el tratamiento de elección será el trasplante de células madres hematopoyéticas [6,17,26,28,29].

El 50% presentan disostosis metafisaria y condrodisplasia metafisaria de huesos largos, sobre todo en cabeza del fémur, caderas y rodillas, las cuales suelen presentarse después de los 6 años. La distrofia torácica es menos común y se caracteriza por engrosamiento costocondral, proyección de las costillas inferiores o una caja torácica estrecha y se manifiesta antes de los 2 años [2,3,9,30]. Otras afecciones óseas incluyen clinodactilia, sindactilia, pie cavo, xifosis, escoliosis, osteopenia y dedos supernumerarios [17]. La dentición tardía, displasia dental, mayor riesgo de caries y la enfermedad periodontal también pueden ocurrir. Un estudio finés propone que la osteoporosis puede ser el resultado de un defecto primario en el metabolismo óseo, y podría estar relacionado con la disfunción de la médula ósea y la neutropenia [19].

En el aspecto neurológico, tienen problemas de aprendizaje y alteraciones de la conducta [3,25,21] así como microcefalia, disminución en el volumen cerebral glo-

bal y una fosa posterior, vermis cerebeloso, cuerpo calloso y tronco encefálico más pequeños [31].

Otras afecciones incluyen niveles subóptimos de hormona de crecimiento [15,17,32,33], nefrocalcinosis, blefaroconjuntivits, queratoconjuntivitis, fibrosis miocárdica, malformaciones gastrointestinales, atrofia testicular, hipospadias, infecciones recurrentes, hematuria microscópica, ictiosis, anormalidades dentarias y de tracto urinario anatómico y funcional [28,34,35].

Los criterios diagnósticos porpuestos por Dror y Freedman incluyen insuficiencia pancreática exocrina documentada con niveles bajos de enzimas pancreáticas, elastasa fecal y tripsinógeno sérico catiónico disminuidos (la normalidad del último no excluye el diagnóstico en mayores de 3 años),9 así como citopenias, siendo la más frecuente neutropenia (<1500 x10^6/L)[36], persistente o cíclica, dcumentada al menos 3 veces por más de 3 meses, anemia con hemoglobina debajo de dos desviaciones estándar para la edad y trombocitopenia menor a 150,000x106/L. Otros estudios que apoyan el diagnóstico incluyen grasas en heces de 72 horas, disminución de niveles de vitaminas liposolubles, aumento de ecogenicidad pancreática por ultrasonido, evidencia de lipomatosis pancreática por tomografía o resonancia magnética y elevación persistente de hemoglobina fetal y macrocitosis en al menos 2 mediciones durante por lo menos 3 meses [1,15,16].

Se puede realizar estudio molecular para detectar la mutación del gen SBDS bialélico tomando en consideración que en el 10% de los pacientes no se identificará, por lo que se debe pensar en nuevas mutaciones o variantes mutacionales de dicho gen [14,11].

El tratamiento es multidisciplinario, incluye suplementación de vitaminas liposolubles y enzimas pancreáticas, cuyas esferas se pueden espolvorear sobre la comida y se administran con inhibidores de bomba de protones para mejorar la eficacia enzimática [1]. Con el crecimiento pancreático, 60% de los pacientes van a presentar mejoría de la función pancreática a los 4 años [18]. En los casos de fiebre y neutropenia se deberá brindar antibioticoterapia y factor estimulante de colonias de granulocitos así como transfusiones en caso necesario. En algunos pacientes, el manejo con esteroides brinda mejoría hematológica, sin embargo, el trasplante de médula ósea es el único tratamiento curativo. Deberá darse seguimiento habitual de crecimiento y desarrollo, que incluya biometría hemática cada 3-6 semanas y aspirado de médula ósea con estudio de alteraciones citogenéticas al diagnóstico y una vez al año [25]. Así mismo, se recomienda apoyo psicosocial durante toda la infancia [25].

El pronóstico dependerá de la severidad de los procesos infecciosos, con una esperanza de vida de 35 años y riesgo de transformación maligna del 5% en niños y 25% en adultos [2].

Sindrome de Pearson

Fue descrito por primera vez en 1979 por Pearson y colaboradores en cuatro niños, no relacionados, con anemia macrocítica refractaria, dependiente de transfusiones sanguíneas, de inicio neonatal, acompañada de neutropenia y trombocitopenia variable. Se diferenció del SSD porque en la médula ósea presenta vacuolización de precursores eritroides y mieloides, así como sideroblastos en anillo. Todos evolucionaron a insuficiencia pancreática exocrina [37]. Diez años después, se integró a las enfermedades causadas por mitocondriopatías [28] y tras diez años más, se reportó por Rötig y colaboradores, la deleción de 4.977 pb del ADN mitocondrial (*ADNmt*) como la etiología más común [39], la cual produce defectos en la fosforilación oxidativa afectando la cadena respiratoria [2,8]. El *ADNmt* se transcribe y traduce de forma independiente sin seguir reglas de herencia mendeliana y una mutación puntual se transmitirá de la madre a su descendencia y sólo la descendencia femenina va a heredar dicha mutación, cuyo efecto no siempre será evidente clínicamente, debido a la expresión variable en el fenotipo [40]. Todos los desórdenes mitocondriales se manifiestan como un problema mono-orgánico en un inicio, sin embargo, posteriormente se vuelve una enfermedad multisistémica [41].

Su incidencia es de 1 por cada 1.000.000 de recién nacidos [42] sin predilección por sexo y hasta la fecha hay reportados menos de 150 casos, con solo 3 estudios realizados con más de 10 pacientes. Generalmente es fatal durante la infancia.

En el caso de las mitocondriopatías sindrómicas, como es el caso del SP, las manifestaciones serán predominantemente hematológicas. La anemia característica es resultado de defectos en la biosíntesis del grupo heme u otras vías que derivan en la incapacidad para utilizar el hierro por la serie eritroide [41].

El embarazo y el periodo neonatal generalmente son normales, aunque en ocasiones puede haber citopenias graves y acidosis metabólica. Un peso al nacer menor de 2,500 gramos se ha reportado en 27-63% de los casos. Las malformaciones son poco comunes, sin

Rev ACAD 2021; 36 (4): 225-234

embargo, se han reportado casos de labio y paladar hendidos, cardiopatía y polidactilia, lo cual dificulta el diagnóstico diferencial con la Anemia de Diamond Blackfan (ADB). La exploración neurológica suele ser normal en un inicio, aunque se han reportado casos con hipotonía axial. El retraso en el crecimiento postnatal, con perímetro cefálico conservado se encuentra presente en 50-90% y es secundario a defectos en el metabolismo energético celular, malabsorción intestinal, insuficiencia renal, hepática y disfunción endocrinológica [42].

En el SP, hay afectación del sistema hematopoyético, páncreas, hígado, riñón y sistema nervioso central. La anemia sideroblástica suele empezar en la infancia, aunque se han descrito casos en neonatos, y la principal característica es la insuficiencia medular dependiente de transfusiones. Se caracteriza por sobrecarga patológica de depósitos de hierro en la mitocondria perinuclear de los eritroblastos que forman un anillo parcial o completo alrededor del núcleo (sideroblastos en anillo) visibles en 10-15% [43]. La médula ósea es hipoplásica, con macrocitosis, refractaria al tratamiento con hierro, leucopenia, neutropenia (90%) severa (<0,5x10^9/L) o moderada (0,5–1,0x10^9/L) y trombocitopenia (30-50%) o pancitopenia, con celularidad disminuida en médula ósea y precursores mieloides y eritroides vacuolados (70-90%). Al realizar biometría hemática la mayoría revela un recuento reticulocitario superior a 60,000/µL. El 80% de los casos van a presentar infecciones graves durante el curso de la enfermedad. El 50% fallecen durante la infancia (62% antes de los 3 años), secundario a insuficiencia medular, infecciones, acidosis o fracaso renal [42].

Las alteraciones gastrointestinales consisten en esteatosis hepática, hemosiderosis, cirrosis e insuficiencia hepática. Clínicamente, 70% tienen hepatomegalia y 33% esplenomegalia [42], así como otras afecciones gastrointestinales como dismotilidad, vómito, gastroparesia y pseudo-obstrucción intestinal. Así mismo, se ha asociado con enfermedad celiaca [44]. La afectación gastrointestinal más característica es la insuficiencia pancreática exocrina, la cual se desarrolla entre los 7 y 44 meses en 18-66% de los casos [42,45]. La causa probable es la fibrosis, infiltración de ácidos grasos y dilatación acinar microquística, con conservación ductular, propiciando grados variables de disfunción pancreática. Se maneja con suplementación de enzimas pancreáticas de por vida. También se han reportado casos de pancreatitis aguda y quiste pancreático[45] y pacientes con deleción 4.9kb del *ADNmt* sin insuficiencia pancreática exocrina [46]. La diabetes mellitus tipo 1 es la endocrinopatía más frecuentemente asociada (10-27%), con debut incluso neonatal [47].

Como en todas las mitocondriopatías, las manifestaciones renales suelen presentarse en la infancia [48], siendo el Síndrome de Fanconi su mayor exponente [46]. Se han reportado casos de síndrome nefrótico y enfermedad glomerular intersticial con acidosis tubular renal, con posible progresión a insuficiencia renal (18-45%) [42,46].

La exploración neurológica neonatal puede ser normal o presentar alteraciones leves de la succión y deglución, con una evolución potencial hacia hipotonía, miopatía proximal (50%), convulsiones, ataxia, desórdenes del movimiento y lesiones desmielinizantes en estudios de neuroimagen. Algunos casos evolucionan a Síndrome de Kearns Sayre (SKS) con oftalmoplejia externa progresiva, retinopatía, ataxia, anormalidades en la conducción cardiaca y sordera. Otros lo hacen a Síndrome de Leigh, presentando disfagia, hipotonía, ataxia, neuropatía periférica y oftalmoparesia [39,49].

Otras manifestaciones incluyen las cardiacas (27-50%) con cardiomiopatía en un tercio de los casos [42], por ende, el SP es diagnóstico diferencial en pacientes con disfunción ventricular izquierda de origen incierto con otros hallazgos clínicos sugestivos de enfermedad mitocondrial [39,45,49]. También se ha reportado bloqueo cardiaco completo de aparición temprana [50].

El diagnóstico se confirma mediante la secuenciación del *ADNmt* o PCR cuantitativa en leucocitos, epitelio de la cavidad oral, folículos pilosos, fibroblastos, hígado u orina. La biopsia muscular presenta las características típicas de las mitocondriopatías con fibras rojas rasgadas y aumento de grasa y glucógeno [42]. La disrupción característica del ciclo de Krebs, resulta en un aumento de aminoácidos y ácidos séricos y en orina, con una relación lactato:piruvato mayor de 20. En el 90% habrá excreción urinaria de lactato y ácido fumárico y en 50% de ácido málico. El análisis del líquido cefalorraquídeo arrojará aumento del lactato y en algunos casos de proteínas. La electroencefalografía puede demostrar actividad lenta irregular y se estará francamente alterada en aquellos que han progresado a SKS [42]. Así mismo, rearreglos de *ADNmt* heteroplásmico en gran escala se observan en todos los órganos, afectados o no siendo esencial para el diagnóstico ya que la biopsia de médula ósea en las etapas iniciales de la enfermedad tendrá cambios visibles en sólo un 16.7% de los casos. Después del primer mes de vida,

presentará al menos una anormalidad típica, entre ellas hipocelularidad, vacuolización de mieloblastos y eritroblastos (la más común) y sideroblastos en anillo. En necropsias se ha descrito fibrosis pancreática, vacuolización de los túbulos renales, esteatosis y cirrosis hepática, disminución en los islotes pancreáticos, glomeruloesclerosis y miopatía [51,41]. Sólo el 8% de los pacientes se diagnostican antes del primer año de vida, por lo que es importante considerar esta entidad al realizar diagnóstico de SDB, que generalmente es el principal diagnóstico sospechado [42].

El manejo consiste en soporte nutricional, reemplazo de enzimas pancreáticas, vitaminas liposolubles, transfusiones de hemoderivados y tratamiento de las infecciones, endocrinopatías y alteraciones metabólicas. Existe evidencia limitada sobre el beneficio al brindar coenzima Q, L-carnitina, tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, vitamina B12, ácido fólico, biotina, vitamina C, vitamina E, betacaroteno, zinc, selenio, magnesio y N-acetil cisteína [52]. Generalmente presentarán descompensación del equilibrio ácido-base cuando cursen con enfermedades agudas ya que aumentan los requerimientos metabólicos, acentuando la acidosis metabólica, por lo que deben contar con un esquema de vacunación completo. Se recomienda la alimentación enteral en aquellos casos en los que los requerimientos energéticos consumidos vía oral no sean los apropiados y/o en casos de alteración de la mecánica de deglución secundaria a miopatía. Deberán evitarse dietas altas en carbohidratos y nutrición parenteral que puedan favorecer la resistencia a la insulina e insuficiencia hepática, respectivamente [40]. Algunos autores se pronuncian en favor de la dieta cetogénica [53]. Se han documentado trasplantes de médula ósea con resultados variables, sin embargo, en ausencia de encefalopatía y otras complicaciones severas, podría ser el único tratamiento eficaz [54,55]. Actualmente, la mortalidad se reporta entre los 5 y 11 años y las principales causas incluyen acidosis metabólica intratable, insuficiencia hepática o renal y sepsis. En los sobrevivientes, puede mejorar de forma espontánea con el paso del tiempo.

Síndrome de Jeune

El SJ, también conocido como displasia torácica asfixiante o infantil y displasia toraco-pélvica-falángica, se decribió por primera vez en 1955 por Jeune y colaboradores, en dos hermanos con alteraciones óseas. Su herencia es autosómica recesiva de expresión variable secundaria a afectación en cromosoma 12q y 15q13 [56,57], involucrando múltiples genes (IFT80, TTC21B/IFT139, IFT140, WDR19/IFT1448 Y DYNC2H) [58] y cuya mutación ocasiona una ciliopatía que deriva en polidactilia, osificación endocondral y patrones anormales del tubo neural así como afectación renal, pancreática y ocular [59,60,61].

Se estima una prevalencia de 1 en 100.000-130.000 recién nacidos vivos, sin predilección de raza ni sexo [62].

Clínicamente se caracteriza por displasia ósea predominante en tórax acompañada de afectación pancreática, cardiaca, hepática, renal y ocular [56,62]. Dependiendo de las manifestaciones, se clasifica como latente, severa, moderada y letal. Las manifestaciones esqueléticas son las más representativas, incluyen diámetros anteroposterior y transverso del tórax estrechos y rígidos (tórax en campana), costillas anchas, cortas y horizontales, uniones costo condrales irregulares, esternón corto y clavículas elevadas (en manubrio de bicicleta) [62,63]. Así mismo, pueden presentar talla baja y braquimelia (predominantemente rizomelia) con una aspecto radiografíco de epífisis en forma de cono, así como falanges hipoplásicas, polidactilia, pelvis estrecha horizontal y acetábulo en tridente [62,63,64]. La hipoplasia pulmonar secundaria a la restricción de la caja torácica, puede acompañarse de función pulmonar conservada o de hipertensión arterial pulmonar, la cual puede mejorar con el paso de los años al incrementar la capacidad respiratoria del niño [56]. Aquellos con aumento en la resistencias vasculares pulmonares pueden progresar a insuficiencia cardiaca. También se ha descrito enfermedad miocárdica primaria asociada [56].

En cuanto a la afectación pancreática, se han reportado quistes a nivel de los conductos pancreáticos y fibrosis, lo cual deriva en insuficiencia pancreática exocrina, aunque la mayoría de los casos se han descrito en la edad adulta [57,65,66]. La afección hepática se presenta en el 30% de los casos y se manifiesta con ictericia neonatal prolongada, hiperbilirrubinemia, elevación de transaminasas, hepatomegalia, enfermedad poliquística hepática, hipertensión portal, hiperplasia de los ductos biliares y cirrosis hepática congénita [56,62].

Hay compromiso renal en 30% con desarrollo de insuficiencia renal terminal en 38% secundario a fibrosis difusa con infiltración linfoblástica, esclerosis glomerular, fibrosis periglomerular y alteraciones tubulares (dilatación y atrófica intercaladas). Para el segundo o tercer año de vida, pueden presentar poliuria, polidipsia e hipertensión, mientras que la insuficiencia renal se desarrollará en la infancia o adolescencia [56,62].

Otras alteraciones asociadas son degeneración re-

Rev ACAD 2021; 36 (4): 225-234

tiniana (15-50%), anormalidades dentarias, asplenia, deterioro cognitivo e hidrocefalia [56,62,67].

Puede diagnosticarse prenatalmente en la semana catorce de gestación al observar tórax pequeño, polihidramnios y extremidades cortas en el ultrasonido, así como ausencia de movimientos respiratorios. Una vez que el niño nace, podrán apreciarse las anormalidades en radiografías simples [62,66,67].

El tratamiento es de soporte. Algunos casos pueden someterse a intervenciones quirúrgicas ortopédicas o requerir reemplazo sustitutivo renal. En caso de colestasis, podrá considerarse el uso de fenobarbital y/o ácido ursodesoxicólico y en casos de insuficiencia respiratoria deberá valorarse el uso de dispositivos avanzados de ventilación [2,68,14]. La perspectiva terapéutica a futuro es la implantación de costillas protésicas expandibles de titanio [14].

El pronóstico depende del grado de severidad de las afecciones torácicas y renales, con reportes de sobrevida hasta la cuarta década de la vida, aunque 60-80% de los casos homocigotos fallecen en el periodo neonatal o antes de los seis meses secundario a insuficiencia respiratoria [56,62,67]. La mortalidad secundaria a alteracio-

Tabla 1.

	SHWACHMAN DIAMOND	PEARSON	JEUNE	JOHANSON BLIZZARD
Herencia	AR	Mitocondrial	AR	AR
Epidemiología	Incidencia de 1/77.000 RNV Relación hombre mujer 1.7:1 Sin predilección de raza	Incidencia de 1/1.000.000 RNV Sin predilección de raza ni sexo	Prevalencia 1/100.000-130.000 RNV Sin predilección de raza ni sexo	Muy baja incidencia
Características genéticas	Ribosomopatía en gen SBDS del cromosoma 7	Deleción en *ADNmt*	Mutación poligénica en cromosomas 12q y 15q13	Mutación en URB1 del cromosoma 15q15.2
Características clínicas características	Insuficiencia pancreática exócrina, disfunción de médula ósea, talla baja, alteraciones esqueléticas	Médula ósea hipoplásica, insuficiencia pancreática exocrina, malformaciones cardiacas, óseas y faciales, deterioro neurológico, endocrinopatías	Displasia ósea predominante en tórax, insuficiencia pancreatica exocrina, disfunción cardiaca, hepática, renal y retiniana	Insuficiencia pancreática exocrina, hipoplasia o aplasia de las alas de la nariz, anomalías dentales, aplasia cutis
Diagnóstico	Estudio molecular para detectar la mutación del gen SBDS	Secuenciación de *ADNmt*	En US prenatal, confirmación radiológica al nacer	Estudio molecular para detectar la mutación del gen URB1
Tratamiento	Soporte nutricional, vitaminas liposolubles, enzimas pancreáticas, TMO	Soporte nutricional, vitaminas liposolubles, enzimas pancreáticas, TMO	Soporte nutricional, vitaminas liposolubles, enzimas pancreáticas, intervenciones quirúrgicas, terapia de reemplazo sustitutivo renal	Soporte nutricional, vitaminas liposolubles, enzimas pancreáticas
Pronóstico	Mejoría de la función pancreática a partir de los 4 años, riesgo aumentado de infecciones invasivas y malignidad	Evolución a SKS o SL con mortalidad entre los 5 y 11 años. En los sobrevivientes puede mejorar de forma espóntanea con el paso del tiempo.	Dependiente del grado de severidad	Dependiente del grado de severidad

AR: autosómico recesivo, RNV: recién nacidos vivos, SBDS: Shwachman-Bodian-Diamond Syndrome, TMO: trasplante de médula ósea, ADNmt: ácido dexosirribonucleico mitocondrial, SKS: Síndrome de Kearns Sayre, SL: Síndrome de Leigh, USG: ultrasonograma, URB1: Ribosome Biogenesis 1 Homolog

nes renales se presenta de los 3 a 10 años [62,67].

Síndrome de Johanson Blizzard

Se describió en 1971[69] como un trastorno autosómico recesivo resultado de mutaciones en el gen URB1 (*Ribosome Biogenesis 1 Homolog*) del cromosoma 15q15.2, el cual codifica para la ubiquitina E3 ligasa, encargada del marcaje y destrucción de proteínas alteradas. El vínculo fisiopatológico preciso entre la degradación alterada de la proteína y las anomalías clínicas observadas en el SJB sigue siendo indeterminado [70,71].Es un síndrome de baja incidencia, con información limitada a reportes de caso.

Las manifestaciones clínicas características consisten en insuficiencia pancreática exocrina, hipoplasia o aplasia de las alas de la nariz, anomalías dentales, aplasia cutis, y menos frecuentemente, pérdida auditiva neurosensorial, retraso del crecimiento, retraso psicomotor, hipotiroidismo, ano imperforado, anomalías genitourinarias, anemia severa y afectación hepática. La insuficiencia pancreática es progresiva, con destrucción tisular y lipomatosis [72], lo cual se manifiesta clínicamente con esteatorrea y fallo del medro. Dicha afección se confirma midiendo elastasa fecal y se trata con suplementación de enzimas pancreáticas [73]. La afectación hepática se caracteriza por hipertransaminasemia [70], esteatosis [74], colestasis, siderosis [72] y en algunos casos, insuficiencia hepática con reporte histológico de hepatitis de células gigantes [75].

El abordaje diagnóstico inicia con la sospecha ante los hallazgos clínicos y se complementa con los estudios de laboratorio e imagen pertinentes, desde perfil de hierro, pruebas de funcionamiento hepático, ultrasonido de hígado y páncreas y en algunos casos biopsia, dando tratamiento específico para cada una de las afecciones encontradas. La prueba genética que demuestra una mutación en el gen *URB1* confirma el diagnóstico [71].

No existe un tratamiento curativo y el pronóstico dependerá de la severidad del cuadro, por lo que la base del tratamiento es el reemplazo de enzimas pancreáticas para mejorar la absorción de macronutrientes y prevenir la desnutrición y falta de medro, así como suplementación con vitaminas liposolubles. Los requerimientos calóricos de acuerdo al paciente en cuestión deberán ser supervisados para garantizar que sean consumidos en su totalidad y como en el resto de los síndromes descritos, el asesoramiento genético familiar deberá realizarse desde el primer momento [76,77,78].

CONCLUSIONES

La insuficiencia pancreática tiene múltiples etiologías, por lo que una exploración física minuciosa es imperativa para tener una sospecha diagnóstica que nos permita guiar la selección de estudios diagnósticos de forma oportuna para esclarecer la etiología.

Debe sospecharse de un síndrome asociado a insuficiencia pancreática exocrina en todo niño con esteatorrea, falta de medro y diarrea crónica en quien se haya descartado Fibrosis Quística.

BIBLIOGRAFIA

1. Uc A, Fishman DS. Pancreatic Disorders. Pediatr Clin North Am. 2017;64(3):685–706.
2. Hall GW, Dale P, Dodge JA. Shwachman – Diamond syndrome. UK perspective. 2006;521–4.
3. García E, Lagrotta P. Síndrome de Schwachman-Diamond: caso clínico. Hematología Infantil. 2017;21(2):219–21.
4. Ruggero D, Shimamura A. Marrow failure: A window into ribosome biology. Blood. 2014;124(18):2784–92.
5. Cesaro S, Pegoraro A, Sainati L, et al. A Prospective Study of Hematologic Complications and Long-Term Survival of Italian Patients Affected by Shwachman-Diamond Syndrome. J Pediatr. 2020;219:196-201.
6. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, et al. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. J Pediatr. 1964;65(5):645–63.
7. Bodian M, Sheldon W, Lightwood R. Congenital Hypoplasia of the Exocrine Pancreas. Acta Paediatr. 1964;53:282–93.
8. Burke V, Colebatch JH, Anderson CM, Simons MJ. Association of pancreatic insufficiency and chronic neutropenia in childhood. Arch Dis Child. 1967;42(222):147–56.
9. Revert-Lázaro F, Pérez-Monjardín E, Pereda-Pérez A. Hipertransaminasemia como manifestación del síndrome de Shwachman-Diamond. An Pediatr. 2006;64(5):481–4.
10. Myers KC, Davies SM, Shimamura A. Clinical and Molecular Pathophysiology of Shwachman-Diamond Syndrome. An Update. Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27(1):117–28.
11. Valli R, De Paoli E, Nacci L, et. al. Novel recurrent chromosome anomalies in Shwachman–Diamond syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2017;64(8):1–8.
12. Boocock GRB, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. Nat Genet. 2003;33(1):97–101.
13. Tummala H, Walne AJ, Williams M, et al. DNAJC21 Mutations Link a Cancer-Prone Bone Marrow Failure Syndrome to Corruption in 60S Ribosome Subunit Maturation. Am J Hum Genet. 2016;99(1):115–24.
14. Warren AJ. Molecular basis of the human ribosomopathy Shwachman-Diamond syndrome. Adv Biol Regul. 2018;67:109–27.

15. Figueroa-Salazar R, Hernández-González RL, Zárate-Mondragón F, et al. Reporte de dos casos Síndrome de Schwachman-Diamond. Rev Enfer Infec Pediatr. 2008;XXII(86):60–5.

16. Tod J, Fine D. Fecal elastase: A useful test for pancreatic insufficiency? Dig Dis Sci. 2010;55(10):2709–11.

17. Arias-Sánchez EA, Aburto GL, Volkow P, Zavala-García C. Síndrome de Shwachman-Diamond: Reporte de caso y revisión de la literatura. EMA. 2005;12(2):129-133.

18. Kumaraguru N, Köglmeier J. Early spontaneous recovery of exocrine pancreatic insufficiency in a 3-year-old child with Shwachman-Diamond syndrome. Indian J Gastroenterol. 2014;33(3):295–6.

19. Toiviainen-Salo S, Mäyränpää MK, Durie PR, et al. Shwachman-Diamond syndrome is associated with low-turnover osteoporosis. Bone. 2007;41(6):965–72.

20. Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A. Shwachman-Diamond Syndrome: A Review of the Clinical Presentation, Molecular Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23(2):233–48.

21. Dror Y, Donadieu J, Koglmeier J, et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2011;1242(1):40–55.

22. Cipolli M, Tridello G, Micheletto A, et al. Normative growth charts for Shwachman-Diamond syndrome from Italian cohort of 0-8 years old. BMJ Open. 2019;9(1):1–9.

23. Dror Y, Ginzberg H, Dalal I, et al. Immune function in patients with Shwachman-Diamond syndrome. Br J Haematol. 2001;114(3):712–7.

24. Hamid R, Masood A, Wani IH, Rafiq S. Lectins: Proteins with diverse applications. J Appl Pharm Sci. 2013;3(4SUPPL.1).

25. Iwafuchi H. The histopathology of bone marrow failure in children. J Clin Exp Hematop. 2018;58(2):68–86.

26. Dror Y. Shwachman-Diamond syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2005;45(7):892–901.

27. Dinkova TD, Sánchez E. El ribosoma: lo que nos ha enseñado su estructura. Educ quím. 2010;21(1):93–5.

28. Myers KC, Furutani E, Weller E, et al. Clinical features and outcomes of patients with Shwachman-Diamond syndrome and myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Haematol. 2020;7(3):238–46.

29. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26(SUPPL. 2):12–6.

30. Levin TL, Mäkitie O, Berdon WE, Lachman RS. Shwachman–Bodian–Diamond syndrome: metaphyseal chondrodysplasia in children with pancreatic insufficiency and neutropenia. Pediatr Radiol. 2015;45(7):1066–71.

31. Toiviainen-Salo S, Mäkitie O, Mannerkoski M, et al. Shwachman-Diamond syndrome is associated with structural brain alterations on MRI. Am J Med Genet Part A. 2008;146(12):1558–64.

32. Marseglia GL, Bozzola M, Marchi A, et al. Response to long-term hGH therapy in two children with Schwachman-Diamond syndrome associated with GH deficiency. Horm Res. 1998;50(1):42–5.

33. Kornfeld SJ, Kratz J, Diamond F, et al. Shwachman-Diamond syndrome associated with hypogammaglobulinemia and growth hormone deficiency. J Allergy Clin Immunol. 1995;96(2):247–50.

34. Rueda E. Síndrome hemofagocítico asociado con dengue hemorrágico Haemophagocytic syndrome associated to dengue haemorrhagic fever. Biomedica. 2002;22:160–6.

35. Dall'oca C, Bondi M, Merlini M, et. Al. Shwachman-Diamond Syndrome. Musculoskelet surg. 2012;96:81-8

36. Valli R, Frattini A, Minelli A. Shwachman-Diamond syndrome: diagnosis, pathogenesis and prognosis. Expert Opin Orphan Drugs. 2017;5(10):753–67.

37. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. J Pediatr. 1979;95(6):976–84.

38. Goldstein A, Falk MJ. Mitochondrial DNA Deletion Syndromes Summary Genetic counseling Gen Review Scope. 2019;1–21.

39. Stevens M, Frobisher C, Hawkins M, et al. The British Childhood Cancer Survivor Study: Objectives, methods, population structure, response rates and initial descriptive information. Pediatr Blood Cancer. 2008;50(5):1018–25.

40. Gillis LA, Sokol RJ. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial disease. Gastroenterol Clin North Am. 2003;32(3):789–817.

41. Finsterer J. Hematological manifestations of primary mitochondrial disorders. Acta Haematol. 2007;118(2):88–98.

42. Farruggia P, Di Marco F, Dufour C. Pearson syndrome. Expert Rev Hematol. 2018;11(3):239–46.P

43. Cazzola M, Invernizzi R. Ring sideroblasts and sideroblastic anemias. Haematologica. 2011;96(6):789–91.

44. Köklü S, Alio□lu B, Akbal E, Koçak E. Celiac disease in siblings with Pearson syndrome. Am J Med Sci. 2010;339(4):392–4.

45. Crippa BL, Leon E, Calhoun A, et al. Biochemical abnormalities in Pearson syndrome. Am J Med Genet Part A. 2015;167(3):621–8.

46. Atale A, Bonneau-Amati P, Rötig A, et al. Tubulopathy and pancytopaenia with normal pancreatic function: A variant of Pearson syndrome. Eur J Med Genet. 2009;52(1):23–6.

47. Williams TB, Daniels M, Puthenveetil G, et al. Pearson syndrome: Unique endocrine manifestations including Neonatal Diabetes and adrenal insufficiency. Mol Genet Metab [Internet]. 2012;106(1):104–7

48. Niaudet P. Mitochondrial disorders and the kidney. Arch Dis Child. 1998;78(4):387–90.

49. Krauch G, Wilichowski E, Schmidt KG, Mayatepek E. Pearson marrow-pancreas syndrome with worsening cardiac function caused by pleiotropic rearrangement of mitochondrial DNA. Am J Med Genet. 2002;110(1):57–61.

50. Liu SK, Moroff S. Case report 753. Skeletal Radiol. 1992;21(6):421–2.

51. Tadiotto E, Maines E, Degani D, et al. Bone marrow features in Pearson syndrome with neonatal onset: A case report and review of the literature. Pediatr Blood Cancer.

2018;65(4):10–3.

52. D'Aco K, Mooney R, Cusmano-Ozog K, et al. What is in the can? The dilemma with dietary supplements. Mol Genet Metab [Internet]. 2014;113(4):239–40.

53. Kang HC, Lee YM, Kim HD, et al. Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. Epilepsia. 2007;48(1):82–8.

54. Faraci M, Cuzzubbo D, Micalizzi C, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for Pearson's syndrome. Bone Marrow Transplant. 2007;39(9):563–5.

55. Farruggia P, Di Cataldo A, Pinto RM, et al. Pearson syndrome: A retrospective cohort study from the marrow failure study group of A.I.E.O.P. (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). In: JIMD Reports. Springer; 2016:37–43.

56. Saletti D, Grigio TR, Tonelli D, et al. Relato de caso: anestesia em paciente portador de distrofia torácica asfixiante: Síndrome de Jeune. Rev Bras Anestesiol. 2012;62(3):428–31.

57. Prasad PL, Prasad AN. Jeune syndrome. Postgrad Med J. 2006;84(996):559.

58. Inagas H, Carrera Y, Núñez O, et al. Síndrome de Jeune: presentación de una caso clínico. Arch Venez Puer Ped. 2015;78(1):116–9.

59. Haycraft CJ, Zhang Q, Song B, et al. Intraflagellar transport is essential for endochondral bone formation. Development. 2007;134(2):307–16.

60. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The Ciliopathies: An Emerging Class of Human Genetic Disorders. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2006;7(1):125–48.

61. Beales PL, Bland E, Tobin JL, et al. IFT80, which encodes a conserved intraflagellar transport protein, is mutated in Jeune asphyxiating thoracic dystrophy. Nat Genet. 2007;39(6):727–9.

62. Madrid H R, Jaramillo M YA. Forma letal de distrofia torácica asfixiante (Síndrome de Jeune): a propósito de un caso. Neumol pediátr. 2016;11(4 PG-193–195):193–5.

63. Morgan N V., Bacchelli C, Gissen P, et al. A locus for asphyxiating thoracic dystrophy, ATD, maps to chromosome 15q13. J Med Genet. 2003;40(6):431–5.

64. Cammarata-Scalisi F, López-Gallardo E, Emperador S, et al. Pearson syndrome. Case report. Invest Clin. 2011;52(3):261–7.

65. Pediatr B, Molinero G, Mena NEZ, et al. Distrofia torácica asfixiante o enfermedad de Jeune. Boletín Pediatría; Soc Pediatría Astur Cantab y Castilla y León. 1990;31:135–9.

66. De Vries J, Yntema JL, Van Die CE, et al. Jeune syndrome: Description of 13 cases and a proposal for follow-up protocol. Eur J Pediatr. 2010;169(1):77–88.

67. O'Connor MB, Gallagher DP, Mulloy E. Jeune syndrome. Postgrad Med J. 2008;84(996):559.

68. Narla A, Ebert BL. Ribosomopathies: Human disorders of ribosome dysfunction. Blood. 2010;115(16):3196–205.

69. Johanson A, Blizzard R. A syndrome of congenital aplasia of the alae nasi, deafness, hypothyroidism, dwarfism, absent permanent teeth, and malabsorption. J Pediatr. 1971;79(6):982–7.

70. Singh A, Chaudhary N, Dhingra D, et al. Johanson-Blizzard syndrome: Hepatic and hematological features with novel genotype. Indian J Gastroenterol. 2014;33(1):82–4.

71. Almashraki N, Abdulnabee MZ, Sukalo M, et al. Johanson-Blizzard syndrome. World J Gastroenterol. 2011;17(37):4247–50.

72. Gould NS, Paton JB, Bennett AR. Johanson-Blizzard syndrome: Clinical and pathological findings in 2 sibs. Am J Med Genet. 1989;33(2):194–9.

73. Tod J, Fine D. Fecal elastase: A useful test for pancreatic insufficiency? Dig Dis Sci. 2010;55(10):2709–11.

74. Daentl DL, Frias JL, Gilbert EF, Opitz JM. The Johanson-Blizzard syndrome: Case report and autopsy findings. Am J Med Genet. 1979;3(2):129–35.

75. Al-Dosari MS, Al-Muhsen S, Al-Jazaeri A, et al. Johanson-Blizzard syndrome: Report of a novel mutation and severe liver involvement. Am J Med Genet Part A. 2008;146(14):1875–9.

76. Nájera-Villagrana SM, Reyes-Cadena A, Léon-Hernández A. Síndrome de Johanson – Blizzard . Informe de un caso y revisión de la literatura. Acta Pediatr Mex. 2014;35(3):212–7.

77. Almashraki N, Abdulnabee MZ, Sukalo M, et al. Johanson-Blizzard syndrome. World J Gastroenterol. 2011;17(37):4247–50.

78. Vieira MW, Lopes VLGS, Teruya H, et al. Johanson-blizzard syndrome: the importance of differential diagnostic in pediatrics. J Pediatr (Rio J). 2002;78(5):433–6.