

Médica Sur

Volumen 12
Volume

Número 2
Number

Abril-Junio 2005
April-June

Artículo:

Síndrome de Shwachman-Diamond: Reporte de caso y revisión de la literatura

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



medigraphic.com

Síndrome de Shwachman-Diamond: Reporte de caso y revisión de la literatura

Eduardo A Arias Sánchez,* Gustavo López Aburto,* Patricia Volkow,** Carmen Zavala García*

Resumen

El síndrome de Shwachman-Diamond es una enfermedad rara, la cual consiste en una combinación de insuficiencia pancreática exocrina, falla de la médula ósea y disostosis metafisiaria. El locus en el que se origina esta enfermedad se ha localizado de manera reciente en el cromosoma 7. Las causas principales de morbilidad y mortalidad en estos pacientes están relacionadas con la presencia de infecciones recurrentes y la conversión hematológica a una enfermedad mielóide maligna. La esperanza de vida en los pacientes con síndrome de Shwachman-Diamond es de 35 años. El tratamiento consiste en reposición de enzimas pancreáticas, cuidados de sostén y actualmente el trasplante de células madre hematopoyéticas.

Palabras clave: Síndrome Shwachman-Diamond, insuficiencia pancreática, falla medular.

Caso clínico

Paciente masculino de 26 años de edad originario del Distrito Federal. Antecedentes de importancia: Carga genética para hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, cáncer de pulmón y melanoma. Escolaridad: preparatoria. Ocupación: oficinista de hipotecaria. Vacunado en el 2004 con refuerzos contra influenza y sarampión. Tabaquismo negativo. Grupo sanguíneo A Rh positivo. Padece síndrome de Shwachman-Diamond desde la infancia en tratamiento exclusivamente con enzimas pancreáticas, con pobre control de la enfermedad. Cuadros infecciosos de repetición desde el nacimiento.

Inicia padecimiento actual 5 días previos a su ingreso con la aparición de rash en cara, específicamente en la región de la barba, mismo que fue evolucionando hasta convertirse en costras hemáticas y melicéricas,

Abstract

The Shwachman-Diamond syndrome is a rare disorder. It consists of a combination of exocrine pancreatic insufficiency, bone marrow failure and metaphyseal dysostosis. The locus of this disease has been recently mapped in the chromosome 7. The principal causes of morbidity and mortality are related to recurrent infections and the hematological conversion of the disease to a malignant myeloid disease. The projected median survival of Shwachman-Diamond syndrome patients is 35 years. Treatment consists of life-long pancreatic enzymes reposition, supportive care, and nowadays, hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: Shwachman-Diamond syndrome, pancreatic dysfunction, bone marrow failure.

siendo más prominentes en región perioral, pruriginosas, asociadas a malestar general y fiebre no cuantificada, con escalofríos. Veinticuatro horas después refiere aumento de volumen generalizado en cuello, doloroso a la palpación y odinofagia, asociado a eritema de la misma región. Por la persistencia de la fiebre acude a este hospital. Peso 47 kg, Talla 1.43 m, IMC 22.7, TA 110/70, FC 100x', Temp. 39 grados.

A su ingreso se encuentra alerta, orientado en las tres esferas. Pupilas simétricas y normorreflécticas. Con presencia de costras hemáticas y melicéricas en el trayecto de la barba, siendo más grandes en la región perioral, dolorosa a la palpación y con los movimientos faciales, con salida de material purulento a través de fosa nasal izquierda. Cuello corto y asimétrico a expensas de adenomegalias y aumento de volumen generalizado, predominantemente del lado derecho, con eritema asociado, doloroso a la palpación y a la deglución. Tórax con movimientos de amplexión y amplexación sin alteraciones. Campos pulmonares con rudeza respiratoria y presencia de estertores crepitantes en región basal izquierda, con aumento en la transmisión de la voz y vibraciones vocales en la misma región. Abdomen globoso a expensas de pániculo adiposo, no doloroso. Resto normal.

* Departamento de Medicina Interna.

** Infectología.

Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

Laboratorios de Ingreso

Biometría hemática completa: Hemoglobina 14.7 g/dL, plaquetas 97,000, leucocitos 2.2×10^3 , linfocitos 9% (nl: 12-46), monocitos 18% (nl: 1.0-13.0) bandas 10, neutrófilos absolutos 1.3 (nl: 1.8-7.0), linfocitos absolutos 0.2 (nl: 1.2-4.0).

Química sanguínea y electrolitos séricos: Glucosa 246 mg/dL. Sodio 127 mEq/lt, potasio 3.41 mEq/lt.

Pruebas de función hepática: Albúmina 3.04, DHL 178 (nl: 105-176), resto normal.

Examen general de orina: Hemoglobina 2+ , proteína 1+ , estearasa 2+ , leucocitos 21-40, eritrocitos 1-3.

Estudios de gabinete

Tomografía computada de senos paranasales que demostró pansinusitis y desviación septal a la derecha. Tomografía computada de cuello con celulitis y múltiples adenopatías submandibulares y supraclaviculares. Cultivo de secreción nasal positivo para *Estafilococo aureus*.

Se inició tratamiento a base de amoxicilina más amikacina.

Diagnósticos sindromáticos

1. Síndrome febril.
2. Síndrome de condensación basal izquierda.
3. Síndrome de Shwachman-Diamond.

Diagnósticos finales

1. Impétigo.
2. Celulitis.
3. Pansinusitis.
4. Infección de vías urinarias.
5. Neumonía basal izquierda.
6. Neutropenia.
7. Trombocitopenia.
8. Hiponatremia hipotónica. normovolémica.
9. Hipokalemia.

Evolución

Tras el tratamiento con betalactámicos y aminoglicósidos, la infección de la piel remitió paulatinamente. De manera progresiva los neutrófilos regresaron a cifras normales. En el cuello se formó un absceso superficial el cual fue drenado en 2 ocasiones guiado por

ultrasonido, aislándose *Estafilococo aureus*. Tras dos semanas de hospitalización el paciente fue dado de alta sin datos de infección.

Revisión síndrome de Shwachman-Diamond

El síndrome de Shwachman-Diamond es una enfermedad rara, pero es la causa más común de insuficiencia pancreática en niños,¹ después de la fibrosis quística, y probablemente la tercera causa hereditaria más común de síndrome de falla medular, siguiendo a la anemia de Fanconi y la anemia de Diamond-Blackfan. Afecta de manera principal el páncreas, la médula ósea y los huesos, pero el hígado, los riñones, los dientes y el sistema inmune pueden de igual manera ser afectados.²

El locus responsable de este síndrome se ha identificado en la región centromérica del cromosoma 7 (7p10-7q11), mientras que el gen responsable de este fenotipo pleiotrópico y complejo está en vías de ser descubierto.³

Manifestaciones clínicas

Alteraciones hematológicas

- Neutropenia: Es la alteración hematológica más común, ocurriendo en un 88-100% de los pacientes y se identifica desde el periodo neonatal. Esta neutropenia por lo general es intermitente y fluctúa entre niveles severamente bajos y niveles normales.⁴
- Quimiotaxis alterada: Los neutrófilos pueden tener alteraciones en la movilidad, la migración y la quimiotaxis. Las alteraciones en la integridad funcional del citoesqueleto y microtúbulos de los neutrófilos juegan un papel predominante en la quimiotaxis defectuosa.
- Anemia: Hasta el 80 de los pacientes tienen anemia leve microcítica hipocrómica con reticulocitos bajos, el mismo porcentaje tiene elevada la hemoglobina fetal, lo que refleja una hematopoyesis de estrés relacionada con apoptosis.⁵
- Trombocitopenia: Se encuentra en el 24-88% de los pacientes. Pueden aparecer hematomas y equimosis. También se han reportado hemorragias masivas fatales.
- Pancitopenia: Ocurre en el 10-65% de los pacientes. Tanto la anemia como la trombocitopenia por lo general son leves en estos casos, pero la neutropenia tiende a ser más severa. La presencia de pancitopenia con hipoplasia de tres líneas celulares a nivel

medular, conlleva un mal pronóstico y un riesgo elevado de desarrollar aplasia medular severa, síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide aguda.⁵

- Hallazgos en la médula ósea: La severidad de la citopenia no siempre se correlaciona con la celularidad de la médula ósea. Encontrándose por lo general diversos grados de hipoplasia medular e infiltración grasa, aunque se han reportado médulas normales o incluso con celularidad aumentada.
- Transformación mieloide maligna: El síndrome de Shwachman-Diamond se considera un estado previo a un síndrome mielodisplásico, la transformación hacia la malignidad se da cuando las citopenias se vuelven refractarias, cuando se agregan anomalías citogenéticas o cuando se da la aparición como tal de leucemia. Lo anterior causado presuntivamente por aumento en la apoptosis mediada por la vía Fas así como por la sobreexpresión de p53.^{6,7}

Alteraciones inmunológicas

Estos pacientes son particularmente susceptibles a infecciones recurrentes virales, bacterianas y por hongos, incluyendo otitis media, sinusitis, bronconeumonía, osteomielitis, sepsis e infecciones de la piel. Todo lo anterior causado por las alteraciones cualitativas y cuantitativas de los neutrófilos,⁸ por lo que la inmunodeficiencia es un componente de este síndrome.^{9,10}

Alteraciones pancreáticas

Grados variables de insuficiencia pancreática, secundaria a alteraciones en el desarrollo acinar, son la característica principal de esta enfermedad. Los estudios patológicos han demostrado sustitución extensa de los acinos pancreáticos por grasa, observando una arquitectura ductal relativamente normal. Estudios de estimulación pancreática confirman las alteraciones en la secreción enzimática. Los síntomas de insuficiencia pancreática exocrina, malabsorción y esteatorrea, están presentes en el 86% de los pacientes. Estas alteraciones pueden contribuir y predisponer a un estado de desnutrición y de deficiencias de vitaminas liposolubles (A, D, E y K).¹¹

Alteraciones óseas

Aproximadamente la mitad de los niños con síndrome de Shwachman-Diamond tienen disostosis metafisiaria, que involucra principalmente la cabeza del fémur

y que usualmente es asintomática. Otras alteraciones incluyen la presencia de clinodactilia, sindactilia, pie cavo, xifosis, escoliosis, osteopenia y dedos u ortijos supernumerarios.

La talla baja también se debe en una menor medida a una disminución en la hormona de crecimiento cuyo mecanismo de depleción se desconoce.¹²

Otras alteraciones

La falla en el crecimiento es muy común y está causada por varios factores, los cuales incluyen, la disostosis metafisiaria, la insuficiencia pancreática y las infecciones recurrentes.

Pueden encontrarse alteraciones estructurales y funcionales del hígado incluyendo la hepatomegalia o enzimas hepáticas elevadas entre el 50-75% de los pacientes, siendo la enfermedad hepática leve y con pocas consecuencias.¹¹

Causas de muerte y pronóstico

La morbilidad y mortalidad están determinadas en la mayoría de los casos por los cuadros infecciosos y en la edad adulta por las citopenias. Basados en lo publicado se calcula que la esperanza de vida en estos pacientes no es mayor al 35%.¹³

Diagnóstico

No hay pruebas genéticas o bioquímicas específicas para el diagnóstico de esta enfermedad. En la actualidad se diagnostica mediante criterios estrictos de características clínicas y de laboratorio. Hasta diciembre del 2000 se habían reportado sólo 300 casos del síndrome de Shwachman-Diamond (*Tabla I*).

Tratamiento

El tratamiento debe llevarse a cabo por parte de un equipo multidisciplinario. La evaluación inicial de estos pacientes debe de incluir una revisión exhaustiva de la historia y exploración física de la familia y del paciente.

El estudio hematológico debe de incluir una biometría hemática completa, frotis de sangre periférica, cuantificación de reticulocitos, hemoglobina fetal y pruebas de coagulación. Se deben de realizar estudios de función pancreática y hepática, incluyendo un ultrasonido o una tomografía computada del páncreas.

Tabla I. Criterios diagnósticos del síndrome de Shwachman-Diamond¹¹

Insuficiencia pancreática exocrina (por lo menos uno de los siguientes):

1. Prueba de estimulación pancreática cuantitativa anormal.
2. Tripsinógeno sérico catiónico por debajo de lo normal.
3. Grasa en heces de 72 h anormal más evidencia ultrasonográfica o tomográfica de lipomatosis pancreática.

Más...

Alteraciones hematológicas (por lo menos una de las siguientes):

1. Citopenia crónica (en 2 ocasiones por lo menos con 6 semanas de diferencia) de una o varias líneas celulares.
 - a) Neutrófilos $< 1.5 \times 10^3$
 - b) Hemoglobina menor a 2 desviaciones estándar de la media ajustada para la edad.
 - c) Trombocitopenia $< 150 \times 10^3$
2. Síndrome mielodisplásico

Información adicional:

Estatura baja, anomalías óseas, alteraciones hepáticas.

Manejo de la falla medular severa

En los casos de citopenias severas, los pacientes deben de ser revisados cada 1 a 3 meses por el hematólogo con biometría hemática completa y frotis de sangre periférica. El aspirado y biopsia de médula ósea pueden ser necesarios cada 3 a 6 meses, para evaluar la respuesta a tratamientos específicos y con el fin de descartar transformación maligna.¹²

Tratamiento de sostén

En los casos de fiebre y neutropenia severa, el tratamiento debe ser a base de antibióticos intravenosos de amplio espectro, siendo benéfico el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). La trombocitopenia y anemia requieren múltiples transfusiones, así como un programa de quelación del hierro.¹²

Terapia inmunosupresora

Muchos pacientes tratados con corticoesteroides han demostrado mejoría hematológica.¹⁴

Tratamiento del paciente con transformación mieloide maligna

En los casos de leucemia franca se debe de iniciar de manera inmediata la quimioterapia.¹⁵ Hasta el momento el único tratamiento curativo de las alteraciones hematológicas es el trasplante de células madre hematopoyéticas, aunque actualmente hay poco más de 15 casos reportados en la literatura, todos refiriendo curación de las complicaciones hematológicas.¹⁶

A pesar de que el síndrome de Shwachman-Diamond es una enfermedad que se identifica desde la infancia y que es poco común, el internista debe siempre tenerla en mente en aquellos pacientes con neutropenias fluctuantes e infecciones recurrentes.

Referencias

1. Bodian M, Sheldon W, Lightwood R. Congenital hypoplasia of the exocrine pancreas. *Acta Paediatrica* 1964; 53: 282-293.
2. Burke V, Colebatch JH, Anderson CM, Simons MJ. Association of pancreatic insufficiency and chronic neutropenia in childhood. *Archives of Disease in Childhood* 1967; 42: 147-157.
3. Maserati E, Minelli A, Olivieri C, Bonvini L, Marchi A, Bozzola M et al. Isochromosome (7)(q10) in Shwachman syndrome without MDS/AML and role of chromosome 7 anomalies in myeloproliferative disorders. *Cancer, Genetics and Cytogenetics* 2000; 121: 167-171.
4. Dale DC, Person RE, Bolyard AA, Aprikyan AG, Bos C, Bonilla MA et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000; 96: 2317-2322.
5. Dror Y, Freedman MH. Shwachman-Diamond syndrome marrow cells show abnormally increased apoptosis mediated through the Fas pathway. *Blood* 2001; 97: 3011-30165.
6. Dokal I, Rule S, Chen F, Potter M, Goldman J. Adult onset of acute myeloid leukaemia (M6) in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *British Journal of Haematology* 1997; 99: 171-173.
7. Dror Y, Freedman MH. Shwachman-Diamond syndrome: an inherited preleukemic bone marrow failure disorder with aberrant hematopoietic progenitors and faulty microenvironment. *Blood* 1999; 94: 3048-3054.
8. Harries JT, Harvey BA, Soothill JF. An inherited defect of neutrophil mobility in Shwachman syndrome. *Journal of Pediatrics* 1979; 94: 391-394.
9. Azzara A, Carulli G, Polidori R, Ceccarelli M, Simoni F, Ambrogi F. *In vitro* restoration by lithium of defective chemotaxis in Shwachman-Diamond syndrome. *British Journal of Haematology* 1998; 70: 502.
10. Dror Y, Ginzberg H, Dalal I, Cherepanov V, Downey G, Durie P et al. Immune function in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *British Journal of Haematology* 2001; 114: 712-717.

Síndrome de Shwachman-Diamond

11. Dror Y, Durie P, Marcom P, Freedman MH. Duplication of distal thumb phalanx in Shwachman–Diamond syndrome. *American Journal of Genetic Diseases* 1998; 78: 67-69.
12. Dror Y, Freedman MH. Shwachman–Diamond syndrome. *British Journal of Haematology* 2002; 118: 701-713.
13. Cipolli M, D’Orazio C, Delmarco A, Marchesini C, Miano A, Mastella G. Shwachman’s syndrome: pathomorphosis and long-term outcome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1999; 29: 265-272.
14. Barrios NJ, Kirkpatrick DV. Successful cyclosporin A treatment of aplastic anaemia in Shwachman–Diamond syndrome. *British Journal of Haematology* 1990; 74: 540-541.
15. Arseniev L, Diedrich H, Link H. Allogeneic bone marrow transplantation in a patient with Shwachman–Diamond syndrome. *Annals of Hematology* 1996; 72: 83-84.
16. Cesaro S, Guariso G, Calore E, Gazzola MV, Destro R, Varotto S et al. Successful unrelated bone marrow transplantation for Shwachman–Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 27: 97-99.

Correspondencia:
Dra. Carmen Zavala García
Fundación Clínica Médica Sur.
3er. piso de Hospitalización,
Departamento de Enseñanza.
Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra.
Delegación Tlalpan.
Tlalpan 14050, México, D.F.
E-mail: laloarias@gmail.com

