

Síndrome de Schwachman-Diamond: caso clínico

Shwachman-Diamond syndrome:
clinical case

García E, Lagrotta P

Hematología Infantil. Hospital Prof. A. Posadas

elianaho@hotmail.com / pabloilagrotta@hotmail.com

Fecha de recepción: 10/05/2017
Fecha de aprobación: 30/06/2017



PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° 2: 219-221
Mayo - Agosto 2017

Palabras claves: Síndrome de Shwachman-Diamond,
Neutropenia,
Esteatorrea.

Keywords: Shwachman-Diamond syndrome,
Neutropenia,
Steatorrhea.

Resumen

El síndrome de Schwachman-Diamond es una enfermedad rara, autosómica recesiva, caracterizada por insuficiencia pancreática exocrina, disfunción de la médula ósea, alteraciones esqueléticas y baja talla.

A continuación se presenta el cuadro clínico de un paciente de 8 años que consulta en el Servicio de Hematología Infantil del Hospital Prof. A. Posadas por neutropenia.

Abstract

Schwachman-Diamond syndrome is a rare, autosomal recessive disease characterized by exocrine pancreatic insufficiency, bone marrow dysfunction, skeletal disorders and low stature.

We report an 8 year-old patient who was admitted to Prof. A. Posadas Hospital Hematology Pediatric department because of neutropenia.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 8 años de edad, con antecedente de múltiples interurrencias respiratorias bajas y altas. En seguimiento por Neurología por retraso madurativo.

Consultó por guardia del Hospital Posadas por fiebre y tos. Se realizó diagnóstico de neutropenia febril con foco respiratorio y se decidió su internación para cumplir tratamiento antibiótico.

Durante su estadía en el hospital de constata al examen físico: percentil de talla y peso <10, retraso madurativo, abdomen distendido y heces esteatorreicas.

Laboratorio: Hto 38,6%, Hb 12,8 g/dL, VCM 87 fL, GB $4.500 \times 10^3/\text{uL}$ (neutrófilos 9% = $405 \times 10^3/\text{uL}$), plaquetas $213.000 \times 10^3/\text{uL}$. Reticulocitos 3%. BiT 0,2 mg/dL, BiD 0,1 mg/dL, TGO 17 U/L, TGP 6 U/L, urea 0,14 g/L, creatinina 0,3 mg/dL.

Serologías virales negativas. Ecografía abdominal sin particularidades.

Por persistir con neutropenia en sucesivos laboratorios se realiza PAMO donde se observa hipocelularidad. Cariotipo 46 XY. Biopsia medular compatible con hipoplasia medular.

Ferritina 662 ng/mL. Vitamina B 12 690 pg/mL. Ácido fólico 11,1 ng/mL. Eritropoyetina 9,8 mU/mL. Se realiza interconsulta con Nutrición Infantil quienes constatan las heces esteatorreicas y solicitan elastasa fecal. El resultado es de 20 ug/g para un normal de 200 a 500 ug/g.

Con todos los datos anteriores se estableció el diagnóstico de síndrome de Schwachman-Diamond y se inició manejo con dieta normal y suplemento con enzimas pancreáticas. Se completaron los estudios solicitando radiografías de huesos largos y seguimiento por Endocrinología. La evolución hasta el momento ha sido satisfactoria, presentando neutropenias en forma intermitente, algunas de las cuales requirieron internación.

Revisión del síndrome de Schwachman-Diamond

El síndrome de Schwachman-Diamond es una enfermedad rara, autosómica recesiva, caracterizada por insuficiencia pancreática exocrina, disfunción de la médula ósea, alteraciones esqueléticas y baja talla⁽¹⁾. Fue descrito por primera vez en 1964 por Schwachman, Diamond, Oski y Khaw en Estados Unidos. Su incidencia es de 1 caso cada 100 mil nacimientos, con una relación hombre-mujer de 1,7-1.

Es la causa más común de insuficiencia pancreática en niños⁽²⁾, después de la fibrosis quística y, probablemente, la tercera causa hereditaria más común de síndrome de fallo medular, siguiendo a la anemia de Fanconi y la anemia de Diamond-Blackfan.

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⁾.

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⁾. En caso de neutropenia severa y fiebre, el tratamiento se basa en antibióticos de amplio espectro y factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF)⁽⁴⁾.

QUIMIOTAXIS ALTERADA: los neutrófilos pueden tener alteraciones en la movilidad, la migración y la quimiotaxis⁽⁴⁾.

ANEMIA: se observa en el 80% de los pacientes. La misma es microcítica, hipocrómica y con reticulocitos bajos. Es común observar niveles de hemoglobina fetal aumentada⁽⁵⁻⁷⁾.

TROMBOCITOPENIA: presente de 20 a 80% de los pacientes. En caso de ser necesario estos pacientes pueden llegar a requerir transfusiones en varias oportunidades.

La presencia de pancitopenia con hipoplasia de las 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⁽⁵⁻⁷⁾.

Muchos pacientes tratados con corticoides han demostrado una mejoría hematológica, pero ésta se observa en una pequeña porción de los mismos.

En los casos de leucemia franca se debe iniciar de manera inmediata la quimioterapia. Hasta el momento el único tratamiento curativo de las alteraciones hematológicas es el trasplante de células madre hematopoyéticas⁽⁵⁻⁷⁾.

Alteraciones pancreáticas

Se observan grados variables de insuficiencia pancreática, secundaria a alteraciones en el desarrollo acinar.

Los síntomas de insuficiencia pancreática exocrina, malabsorción y esteatorrea están presentes en el 90% de los pacientes. Macipe y colaboradores reportan que en estos pacientes son características las concentraciones disminuidas de enzimas pancreáticas, como amilasa (50-75%) y tripsinógeno sérico (70-100%); sin embargo, para todos los autores la determinación de elastasa fecal es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad para valorar la insuficiencia pancreática⁽⁸⁾.

La insuficiencia pancreática mejora con la edad en el 40-60% de los casos, sin embargo la gran mayoría de los pacientes requieren suplementación con enzimas pancreáticas de por vida.

Alteraciones óseas

El 50% de los pacientes presentan disostosis metafisiaria, que involucra principalmente la cabeza del fémur y que usualmente es asintomática.

Otras alteraciones incluyen: clinodactilia, sindactilia, pie cavo, xifosis, escoliosis y osteopenia⁽⁹⁾.

Otras alteraciones

La falla en el crecimiento es muy común y está causada por varios factores.

Pueden encontrarse alteraciones estructurales y funcionales en el hígado, incluyendo hepatomegalia y aumento de las enzimas hepáticas.

Diagnóstico

No existen pruebas genéticas o bioquímicas específicas para el diagnóstico de esta enfermedad. En la actualidad el diagnóstico se realiza en base a criterios diagnósticos clínicos y de laboratorio:

- INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

(por lo menos una de las siguientes):

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

- ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (por lo menos una de las siguientes):

Citopenia crónica de una o varias líneas celulares:

- Neutrófilos $< 1,5 \times 10^3$.
- Hb < 2 desviaciones estándar de la media ajustada para la edad.

- Trombocitopenia $< 150 \times 10^3$.

- INFORMACIÓN ADICIONAL:

- Estatura baja, anormalidades óseas o alteraciones hepáticas.

Conclusión

En todo paciente con insuficiencia pancreática exocrina asociada a alteraciones hematológicas, en el cual se haya descartado fibrosis quística, se debe considerar el síndrome de Schwachman-Diamond.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Burke V, Colebath JH. Association of pancreatic insufficiency and chronic neutropenia in childhood. Arch Dis Child. 1967 Apr;42(222):147-57.
2. Bodian M, Sheldon W, Lightwood R. Congenital hypoplasia of the exocrine pancreas. Acta Paediatr. 1964 May;53:282-93.
3. Maserati E, Minelli A. Isochromosome 7q10 in Schwachman syndrome without MDS/AML and role of chromosome 7 anomalies in myeloproliferative disorders. Cancer Genet Cytogenet. 2000 Sep;121(2):167-7
4. Dale DC, Person RE. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. Blood. 2000 Oct 1;96(7):2317-22.
5. Dror Y, Freedman MH. Schwachman- Diamond syndrome marrow cells show abnormally increased apoptosis mediated through the FAs pathway. Blood. 2001 May 15;97(10):3011-6.
6. Dokal I, Rule S. Adult onset of acute myeloid leukaemia in patients with Schwachman- Diamond syndrome. Br J Haematol. 1997 Oct;99(1):171-3.
7. Dror Y, Freedman MH. Schwachman- Diamond syndrome: an inherited preleukemic bone marrow failure disorder with aberrant hematopoietic progenitors and faulty microenvironment. Blood. 1999 Nov 1;94(9):3048-54.
8. Dror Y, Durie P. Duplication of distal thumb phalanx in Schwachman- Diamond syndrome. Am J Med Genet. 1998 Jun 16;78(1):67-9.
9. Dror Y, Freedman MH. Schwachman- Diamond syndrome. Br J Haematol. 2002 Sep;118(3):701-13.