

# Hipertransaminasemia como manifestación del síndrome de Shwachman-Diamond

F. Revert Lázaro, E. Pérez Monjardín y A. Pereda Pérez

Unidad de Gastroenterología Infantil. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

El síndrome de Shwachman-Diamond es la segunda causa más frecuente de insuficiencia pancreática exocrina congénita, después de la fibrosis quística.

Se trata de un trastorno multisistémico de herencia autosómica recesiva con una gran heterogeneidad en las manifestaciones clínicas. Los rasgos centrales del síndrome son la disfunción pancreática exocrina y la disfunción de la médula ósea (sobre todo neutropenia). Otros rasgos que apoyan el diagnóstico son las anomalías esqueléticas, hepatomegalia, elevación de transaminasas en suero, corta estatura e infecciones frecuentes.

Presentamos 2 casos clínicos cuyo motivo de remisión a nuestra consulta fue la hipertransaminasemia persistente.

Nuestras 2 pacientes evolucionaron hacia la normalidad de la función hepática y mejoría de la función pancreática. Presentaron varios episodios de neutropenia pero no mostraron alteraciones óseas, lo cual no excluye el diagnóstico.

## Palabras clave:

*Insuficiencia pancreática. Síndrome de Shwachman-Diamond. Neutropenia. Hipertransaminasemia. Páncreas graso.*

## HYPERTRANSAMINASEMIA AS A MANIFESTATION OF SHWACHMAN-DIAMOND SYNDROME

Shwachman-Diamond syndrome (SDS) is the second most common cause of congenital exocrine pancreatic insufficiency after cystic fibrosis. SDS is an autosomal recessive multisystemic disorder, with wide heterogeneity in its clinical characteristics. The central features of this syndrome are pancreatic exocrine and bone marrow dysfunction (mainly neutropenia). Other features are skeletal abnormalities, hepatomegaly, elevation of serum aminotransferase levels, short stature and frequent infections.

We present two patients who were referred to us because of persistent hypertransaminasemia. In both patients, liver function returned to normal and pancreatic

function improved. Both patients showed several neutropenic episodes but no bone disorders, which does not exclude the diagnosis.

## Key words:

*Pancreatic insufficiency. Shwachman-Diamond's Syndrome. Neutropenia. Elevated transaminase levels. Fatty Pancreas.*

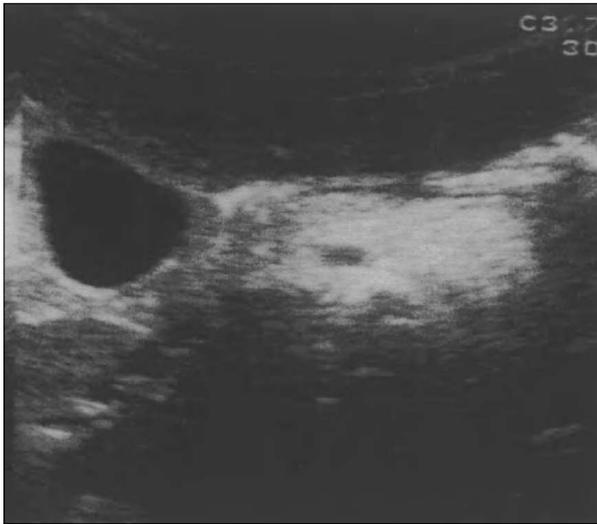
## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Shwachman-Diamond (SDS) es la segunda causa más frecuente de insuficiencia pancreática exocrina, después de la fibrosis quística. Fue descrito por primera vez en 1964 por Shwachman, Diamond, Oski y Khaw en Estados Unidos<sup>1</sup> y Bodia, Sheldon y Lightwood en Gran Bretaña<sup>2</sup>. Observaron un grupo de pacientes con fallo de crecimiento en la infancia e insuficiencia pancreática exocrina con diarrea y anomalías hematológicas. Realizaron biopsias pancreáticas en pacientes seleccionados revelando un reemplazamiento de tejido adiposo de los ácinos con preservación de los islotes de Langerhans. La médula ósea fue hipoplásica con fibrosis y grasa aumentada; muchos pacientes tenían hepatomegalia. Tres años más tarde Burke et al<sup>3</sup> estudiaron una serie de 19 pacientes con SDS en Australia; aproximadamente la mitad tenían malabsorción y esteatorrea relacionada con la disfunción pancreática, y la otra mitad fueron evaluados por neutropenia<sup>3</sup>. Posteriormente Agget et al<sup>4</sup> confirmaron los hechos previamente descritos y añadieron énfasis a las anomalías esqueléticas condrodisplásicas y anomalías en las costillas.

Se trata de un trastorno multisistémico de herencia autosómica recesiva con una gran heterogeneidad en las manifestaciones clínicas. Presenta una incidencia de 1/100.000-1/200.000 nacidos vivos<sup>5</sup>. Los rasgos centrales del síndrome son la disfunción pancreática exocrina y la disfunción de la médula ósea (sobre todo neutropenia).

**Correspondencia:** Dra. Fátima Revert Lázaro.  
Xavier Soler, 3, torre B, 9º A. 03015 Alicante. España.  
Correo electrónico: epmonjardin@hotmail.com

Recibido en mayo de 2005.  
Aceptado para su publicación en enero de 2006.



**Figura 1.** Aumento de ecogenicidad pancreática.



**Figura 2.** Disminución difusa y homogénea de la atenuación del páncreas, que muestran un tamaño en los límites bajos de la normalidad. Los hallazgos se relacionan con una infiltración grasa global de la glándula pancreática.

Otros rasgos que apoyan el diagnóstico son las anomalías esqueléticas, hepatomegalia, elevación de transaminasas en suero, corta estatura e infecciones frecuentes.

Presentamos 2 casos clínicos cuyo motivo de remisión a nuestra consulta fue la hipertransaminasemia persistente.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

### Caso 1

Niña de 2 años de edad remitida por su pediatra por hipertransaminasemia (a los 21 meses GOT: 108 y GPT: 181; a los 22 meses GOT: 133 y GPT: 212). Se trata de una RNP (34 semanas de gestación)/PEG III que había presentado adecuada curva pondoestatural hasta los 5 meses. Entre los 6 y los 7 meses presentó deposiciones

malolientes sin productos patológicos. A los 10 meses inicia tratamiento empírico con enzimas pancreáticas que mantiene hasta los 2 años, aumentando progresivamente el peso. A los 18 meses presenta tres episodios de diarrea aguda, que se resolvieron con dieta exenta de proteína de vaca. Desde los 20 meses se instaura dieta libre, siendo las deposiciones de características normales aunque con olor agrio.

A la exploración física destaca un peso en percentil 3-10 y una talla en percentil 10, así como una hepatomegalia de 2 cm. Resto sin hallazgos patológicos.

Se le realiza un hemograma y bioquímica básica en la que se objetiva una fórmula leucocitaria con linfocitosis y neutropenia (730/ $\mu$ l), así como una GOT de 110 y una GPT de 124, siendo el resto de parámetros normales. Se descarta hepatopatía por virus hepatotropos más habituales, déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina, enfermedad de Wilson, fibrosis quística, trastornos metabólicos más frecuentes, patología hepática autoinmune, miopatía oculta y enfermedad celíaca. Se solicita una ecografía abdominal (fig. 1) en la que se observa una hepatomegalia homogénea y un aumento de ecogenicidad en páncreas. Ante la sospecha de SDS se solicita una elastasa pancreática: 52  $\mu$ g/g de heces (insuficiencia grave<sup>6,7</sup>), una serie ósea que se informa como normal y una tomografía computarizada abdominal (fig. 2) donde se objetiva una disminución difusa y homogénea de la atenuación del páncreas, que muestra un tamaño en los límites bajos de la normalidad; los hallazgos se relacionan con una infiltración grasa global de la glándula.

Durante su seguimiento, se ha detectado neutropenia en dos analíticas posteriores. Se ha resuelto la insuficiencia pancreática, alcanzando valores de elastasa normales a los 3 años y 9 meses. Las cifras de transaminasas han ido disminuyendo progresivamente, alcanzando valores normales a los 3 años y 4 meses. Así mismo, la curva pondoestatural se ha ido normalizando con velocidad de crecimiento normal.

### Caso 2

Lactante de 17 meses remitida a nuestra consulta para biopsia hepática por hipertransaminasemia persistente detectada a los 3 meses y con GPT máxima (646) a los 12 meses. Entre los antecedentes destaca deposiciones malolientes y desligadas en número de 5 o 6 al día, así como una curva de peso en percentil 25 hasta los 6 meses, con escasa ganancia ponderal posterior.

A la exploración física destaca un peso y talla < P<sub>3</sub> y un aspecto desnutrido.

Retrospectivamente en varios hemogramas había presentado neutropenia. Aportaba serología VHA, VHB, VEB, CMV y VIH negativa, así como test del sudor negativo (repetido en dos ocasiones). Se descartó hepatopatía autoinmune, déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina y enfermedad de Wilson. Había presentado AAG (anticuerpos antigliadina) por encima de los valores normales en dos ocasiones por lo que

se realizó una biopsia intestinal que fue normal. Había presentado un test de Van de Kamer patológico.

Ante la sospecha de SDS, se solicitó elastasa fecal: 1,4 µg/g (insuficiencia pancreática grave) y repetimos el test de Van de Kamer en el que nuevamente se apreció esteatorrea. Se solicitó ecografía abdominal en la que se apreció páncreas pequeño y ecogénico y una serie ósea que fue normal.

Durante su seguimiento presentó nuevos episodios de neutropenia así como valores de elastasa en rango de insuficiencia pancreática; las cifras de transaminasas fueron descendiendo progresivamente, alcanzando valores normales a los 2 años y 4 meses.

A los 2 años y 10 meses es remitida desde su hospital de origen con cuadro de púrpura fulminante coincidente con varicela. Ingresó con fallo multiorgánico y fallece a las 3 semanas.

## DISCUSIÓN

El SDS es un trastorno multisistémico autosómico recesivo, que fundamentalmente afecta la médula ósea, páncreas exocrino y placas de crecimientos de huesos largos. Se ha localizado recientemente su alteración en la región centromérica del cromosoma 7. El diagnóstico es problemático porque hay una considerable heterogenicidad clínica y ausencia de marcadores bioquímicos de la enfermedad. Variaciones en la gravedad de la enfermedad y manifestaciones clínicas complica el establecimiento de un diagnóstico definitivo<sup>8</sup>.

Los criterios diagnósticos, tomados de Rothbaum y Perrault<sup>9</sup>, se presentan en la tabla 1.

La hipertransaminasemia persistente puede ser una manifestación del SDS como en nuestros 2 casos. Es preciso descartar previamente tóxicos, virus hepatotropos, trastornos metabólicos, enfermedades de depósito (enfermedad de Wilson, déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina), patología autoinmune, enfermedad celíaca, fibrosis quística y miopatía oculta.

La neutropenia cíclica (presente en el 80% de pacientes con SDS) así como la insuficiencia pancreática se objetivó en ambos casos. Se desconoce la razón exacta del restablecimiento de la función pancreática con el tiempo. Se supone que estos pacientes incrementan la secreción de enzimas pancreáticas con la edad a causa del crecimiento del tejido pancreático residual<sup>10</sup>.

Los pacientes más neutropénicos son los más propensos a sufrir infecciones graves. También se han visto defectos en la quimiotaxis. La trombocitopenia es la segunda anomalía más común, casi el 50% de los pacientes con SDS muestran alteraciones en las tres líneas celulares. Este grupo es el más propenso a desarrollar leucemia mieloide aguda<sup>11</sup>.

El aumento de ecogenicidad pancreática puede ser debido a microquistes en la fibrosis quística o a lipomatosis en el SDS<sup>12</sup>.

TABLA 1. Criterios diagnósticos del síndrome de Shwachman-Diamond

<p>1. <b>Disfunción acinar pancreática:</b> Se deben documentar una o más de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Estudio de balance graso fecal anormal (colección de 72 h) sin evidencia de enfermedad mucosa intestinal o enfermedad hepática colestática</li> <li>– Medición directa cuantitativa de enzimas pancreáticas demostrando bajos valores</li> <li>– Baja concentración de tripsinógeno inmunorreactivo (valores normales no excluyen el diagnóstico, especialmente en &gt; 3 años)</li> </ul> <p>2. <b>Disfunción de la médula ósea:</b> Se debe demostrar uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Neutropenia con un recuento de neutrófilos &lt; 1.500 µl. Puede ser persistente, cíclica o intermitente, pero debe ser documentada al menos 3 veces durante <math>\geq</math> 3 meses</li> <li>– Anemia (Hb &lt; rango normal para su edad). Macrocitosis frecuente</li> <li>– Trombocitopenia (&lt; 150.000/µl)</li> <li>– Pancitopenia</li> <li>– Síndrome mielodisplásico documentado en examen de médula ósea</li> </ul> <p>3. <b>Estudio de imagen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ecografía: aumento de ecogenicidad pancreática</li> <li>– TC o RM: páncreas pequeño y graso</li> </ul> <p>4. <b>Otros rasgos que apoyan el diagnóstico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anormalidades esqueléticas</li> <li>– Hepatomegalia</li> <li>– Elevación de transaminasas en suero</li> <li>– Talla baja</li> <li>– Infecciones frecuentes, particularmente respiratorias</li> <li>– Hematuria microscópica</li> <li>– Ictiosis</li> <li>– Retraso psicomotor leve</li> <li>– Nefrocalcinosis</li> <li>– Fibrosis miocárdica</li> <li>– Anormalidades dentarias</li> <li>– Anormalidades del tracto urinario anatómicas y funcionales</li> </ul> <p>La ausencia de estas características no excluye el diagnóstico</p>
---

Hb: hemoglobina; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética. Modificada de Rothbaum y Perrault<sup>9</sup>.

Las alteraciones óseas (descritas en el 60% de los pacientes con SDS) no han estado presentes en ninguna de nuestras pacientes, lo cual no excluye el diagnóstico. La disostosis metafisaria de los huesos largos (44% de los pacientes) no suele manifestarse antes de los 6 años de edad. La distrofia torácica, que se caracteriza por engrosamiento costocondral, proyección de las costillas inferiores o una caja torácica estrecha, es menos común y se manifiesta antes de los 2 años de edad.

Durante la segunda mitad del primer año de vida, el ritmo de crecimiento disminuye, situándose el peso y la talla por debajo del P<sub>3</sub>. Este hallazgo lo encontramos en nuestras 2 pacientes. Con el tratamiento de la insuficiencia pancreática el ritmo de crecimiento mejora y muchos pacientes, aunque crecen a velocidad normal, nunca alcanzan un percentil normal. La estatura suele ser baja<sup>13</sup>.

## 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. Bodian M, Sheldon W, Lightwood R. Congenital hipoplasia of the exocrine pancreas. *Acta Paediatr*. 1964;53:282-93.
3. Burke V, Colebatch JH, Anderson CM, Simons MJ. Association of pancreatic insufficiency and chronic neutropenia in childhood. *Arch Dis Child*. 1967;42:147-53.
4. Aggett PJ, Cavanagh NPC, Matthew DJ, Pincott JR, Sutcliffe J, Harries JT. Shwachman's syndrome. A review of 21 cases. *Arch Dis Child*. 1980;55:331-47.
5. 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.
6. Soldan W, Henker J, Sprössig C. Sensitivity and specificity of quantitative determination of pancreatic elastase 1 in feces of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24:53-5.
7. Beharry S, Ellis L, Corey M, Marcon M, Durie P. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? *J Pediatr*. 2002;141:84-90.
8. Ip WF, Dupuis A, Ellis L, Beharry S, Morrison J, Stormon MO. Serum pancreatic enzymes define the pancreatic phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *J Pediatr*. 2002;141:259-65.
9. Rothbaum R, Perrault J, Vlachos A, Cipolli M, Alter BP, Burroughs S, et al. Shwachman-Diamond syndrome: Report from an international conference. *J Pediatr*. 2002;141:266-70.
10. Hill R, Durie P, Gaskin K, Davidson GP, Forstner GG. Steatorrhea and pancreatic insufficiency in Shwachman syndrome. *Gastroenterol*. 1982; 83:22-7.
11. Smith OP, Hann IM, Chessells JM, Reeves BR, Milla P. Haematological abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol*. 1996;94:279-84.
12. Lacaille F, Mamou TM, Brunelle F, Lallemand D, Schmitz J. Magnetic resonance imaging for diagnosis of Shwachman's syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23:599-603.
13. Mack DR, Forstner GG, Wilschanski M, Freedman MH, Durie PR. Shwachman syndrome: Exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. *Gastroenterol*. 1996;111:1593-602.
14. Mack DR. Shwachman-Diamond syndrome. *J Pediatr*. 2002; 141:164-5.
15. Marino LR, Dahms BB, Halpin TC. Chronic diarrhea and neutropenia not associated with pancreatic insufficiency: A non-Shwachman-Diamond entity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1983;2:559-62.
16. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Lisowska A, Piotrowski R, Strzykala K, Bychowicz B, et al. Serum lipase after secretin stimulation detects mild pancreatic involvement in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:430-5.
17. Woods WG, Roloff JS, Lukens JN, Krivit W. The occurrence of leukaemia in patients with the Shwachman syndrome. *J Pediatr*. 1981;99:425-7.
18. Brueton MJ, Mavromichalis J, Goodchild MC, Anderson CM. Hepatic disfunction in association with pancreatic insufficiency and cyclical neutropenia. *Arch Dis Child*. 1977;52:76-8.