

Otras enfermedades del páncreas exocrino

Juan Pablo Ferrer González⁽¹⁾, Óscar Segarra Cantón⁽²⁾, Federico Argüelles Martín⁽³⁾

⁽¹⁾Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

⁽²⁾Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

⁽³⁾Emérito de Pediatría. Universidad de Sevilla. Sevilla

Ferrer González JP, Segarra Cantón Ó, Argüelles Martín F. Enfermedades del páncreas exocrino. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;1:159-170



RESUMEN

La pancreatitis se considera una causa poco frecuente dentro del diagnóstico del dolor abdominal en la infancia. Sin embargo, en todo paciente con dolor abdominal que acude a un servicio de urgencias hospitalario se deben realizar pruebas de laboratorio, niveles de amilasa y lipasa sérica, así como pruebas de imagen con una ecografía abdominal que permitirán un diagnóstico precoz y una mejora en las posibilidades de tratamiento. Ante un cuadro de PC, se debe descartar la PAI como posible causa.

El síndrome del SSD es una entidad clínica poco frecuente que se hereda con carácter autosómico recesivo. Se caracteriza, principalmente, por disfunción medular ósea con neutropenia cíclica o permanente, insuficiencia pancreática exocrina, talla baja y alteraciones óseas. Pese a su baja incidencia, ante todo paciente pediátrico que presente alguna de estas alteraciones debe descartarse o confirmarse la posibilidad de esta afección para iniciar su tratamiento lo más precozmente posible.

1. INTRODUCCIÓN

La unidad funcional del páncreas son los *acini*, sus células sintetizan, almacenan y secretan enzimas del jugo pancreático (lipasa, proteasas –tripsina, quimotripsina y carboxipeptidasas– y la amilasa). Las célu-

las ductales de los conductos segregan agua y bicarbonato. La funcionalidad del páncreas se suele mantener hasta que la destrucción supera el 90%; por tanto, los síntomas de insuficiencia pancreática exocrina (IPE) aparecen cuando la secreción disminuye por debajo del 10%.

1.1. Manifestaciones generales

Cualquiera de los cuadros descritos en la **Tabla 1** suelen manifestarse con clínica de pancreatitis independientemente de la causa, bien de forma aguda, recurrente o crónica. Las pancreatitis crónicas se manifiestan con esteatorrea (grasa fecal superior al 7% de la ingesta oral); la lesión del páncreas suele presentarse como dolor abdominal agudo y la esteatorrea lleva a distensión abdominal, pérdida de peso, diarrea y déficit de vitaminas liposolubles.

1.2. Valoración de la función pancreática

La función pancreática se puede explorar por métodos directos o indirectos. La prueba directa de estimulación con secretina-colecistocinina es considerada la prueba patrón, ya que puede recolectarse el líquido duodenal analizando el contenido enzimático e hidroelectrolítico proveniente del páncreas, si bien ha sido desplazada por métodos indirectos, menos sensibles y específicos, pero más sencillos de realizar.

Entre las pruebas indirectas se encuentra el análisis cuantitativo del contenido de grasa en heces mediante el infrarrojo próximo (FeNIR), que permite cuantificar la excreción de grasa, nitrógeno, azúcares y agua en una muestra de heces; y la determinación de elastasa fecal, eficaz para valorar la insuficiencia pancreática por su alta especificidad y sensibilidad (valor normal > 200 µg/g de heces; insuficiencia pancreática grave < 100 µg/g de heces).

Las enfermedades del páncreas pueden ser clasificadas en dos categorías (**Tabla 1**): trastornos adquiridos o secundarios, donde incluimos las pancreatitis agudas (PA), pancreatitis agudas recurrentes (PAR), pancreatitis crónicas (PC) y la

Tabla 1. Enfermedades del páncreas exocrino

Trastornos adquiridos o secundarios
<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis aguda • Pancreatitis aguda recurrente • Pancreatitis crónica • Pancreatitis autoinmune
Trastornos congénitos
<ul style="list-style-type: none"> • Malformaciones y alteraciones obstructivas: <ul style="list-style-type: none"> – Páncreas <i>divisum</i> – Páncreas anular – Páncreas ectópico – Agenesia o hipoplasia pancreática – Anomalías de la unión biliopancreática – Quistes pancreáticos congénitos • Alteraciones genéticas: <ul style="list-style-type: none"> – Síndrome de Shwachman-Diamond (OMIM 260400) – Síndrome de Johanson-Blizzard (OMIM 243800) – Síndrome de Pearson (OMIM 557000) – Déficits enzimáticos aislados

pancreatitis autoinmune (PAI); y, por otro lado, los trastornos congénitos, donde podemos distinguir las alteraciones obstructivas-malformaciones y las alteraciones genéticas.

2. TRASTORNOS ADQUIRIDOS O SECUNDARIOS

2.1. Pancreatitis aguda (PA)

Las contusiones abdominales, las infecciones, los tóxicos y/o fármacos, las enfermedades biliares (microlitiasis o barro biliar) y algunas anomalías anatómicas congénitas son las causas más comunes.

2.1.1. Patogenia

Tras una agresión inicial se produce un desequilibrio entre los enzimas producidos y los meca-

nismos de defensa. La lesión directa de la célula acinar puede ser provocada por fármacos, infecciones por virus o parásitos, o por alteraciones metabólicas (hipercalcemia, acidosis). Puede ocurrir por disregulación del calcio intracelular o por obstrucción ductal, como ocurre en el páncreas *divisum*, traumatismos o radiación.

Los signos histopatológicos dependen de la liberación de las enzimas proteolíticas y lipolíticas activadas. El edema intersticial aparece rápidamente y a medida que avanza el episodio de pancreatitis se observa una necrosis localizada con ruptura de vasos sanguíneos, hemorragia y respuesta inflamatoria dentro del peritoneo.

2.1.2. Clínica

El signo guía es el dolor abdominal, epigástrico, continuo, que obliga a una postura antiálgica con flexión de caderas y rodillas, tumbado sobre un lado. El niño está afectado, con aspecto de gravedad. Son frecuentes los vómitos persistentes, precisando ingreso hospitalario en la mayoría de las ocasiones para tratamiento hidroelectrolítico.

2.1.3. Diagnóstico

En un 10-15% de los casos los niveles séricos de amilasa pancreática pueden ser normales y también normalizarse en dos días de evolución, pero debemos ser prudentes en su valoración dada su baja sensibilidad (75-92%) y especificidad (20-60%). La lipasa sérica puede ser más específica cuando existen lesiones inflamatorias agudas, comenzando a elevarse a partir de las 4-6 horas, con un máximo a las 24 horas, y manteniéndose elevada por más días (6-10 días). En las pancreatitis agudas pueden existir también hemoconcentración, alteraciones de la

coagulación, leucocitosis, hiperglucemia, glucosuria, hipocalcemia, elevación de gamma-glutamil transferasa (GGT) e hiperbilirrubinemia.

El examen radiológico del tórax puede revelar atelectasias laminares, infiltrados basales, elevación del diafragma, derrame pleural izquierdo o edema pulmonar. La radiografía de abdomen puede mostrar un asa centinela, dilatación del colon transversal, calcificación pancreática (pancreatitis crónica recurrente), borramiento del psoas izquierdo, existencia de un pseudoquiste, opacidad abdominal difusa (ascitis) o burbujas peripancreáticas. La ecografía abdominal muestra aumento del tamaño del páncreas, hipoecogenicidad pancreática, existencia de edema, de masas, colecciones líquidas y abscesos, aunque hasta en un 20% el estudio ecográfico inicial es normal. La tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RM) y la colangiopancreatografía por RM pueden completar el estudio ecográfico y ayudar al diagnóstico. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) resulta decisiva en pancreatitis recurrente, páncreas *divisum*, disfunción del esfínter de Oddi y patología de vesícula biliar.

2.1.4. Tratamiento

Los objetivos consisten en aliviar el dolor (la meperidina es el analgésico más utilizado y el que menos aumenta la presión enterobiliar) y normalizar las alteraciones hidroelectrolíticas para prevenir la necrosis. El tratamiento incluye mantener el reposo pancreático mediante fluidoterapia, dieta absoluta y alimentación parenteral. La alimentación oral puede iniciarse cuando se normalice la amilasemia y desaparezcan los síntomas clínicos; en casos leves, suele ocurrir a los dos o tres días; en casos moderados o graves, cuando presente buen estado

general, ausencia de dolor y recuperación del peristaltismo.

El tratamiento profiláctico antibiótico no está indicado y su utilización precoz se reserva para los casos de pancreatitis grave. No se ha demostrado útil la dieta baja en grasa. El tratamiento quirúrgico puede ser necesario para el drenaje de los abscesos, y el endoscópico puede resultar útil cuando existen alteraciones anatómicas como estenosis o cálculos. La pancreatitis aguda suele tener un pronóstico favorable, con recuperación *ad integrum* en un plazo de 2-5 días. Los factores pronósticos del adulto no se pueden aplicar en el niño; se han descrito criterios aplicables a niños (De Banto) que incluyen edad (< 7 años), peso (< 23 kg), leucocitos (> 18.500), LDH (> 2.000 UI/L), calcio a las 48 horas (< 8,3 mg/dl), albúmina a las 48 horas (< 2,6 g/dl), BUN a las 48 horas (> 5 mg/dl) y secuestro de líquido (> 75 ml/ kg/48 h) (Tabla 2).

2.2. Pancreatitis aguda recurrente y crónica

La pancreatitis aguda recurrente (PAR) o crónica (PC) en niños suele ser producida por anomalías congénitas de vías biliares y/o del páncreas, o ser hereditaria (Tabla 1). Se calcula que entre un 15-35% de los niños con PA pueden desarrollar PAR o PC. Los síntomas se inician de forma leve, y el dolor suele desaparecer en 2-6 días, pero los episodios de dolor son cada vez más intensos. En los periodos asintomáticos no se aprecian anomalías hasta que aparecen calcificaciones, pseudoquistes e insuficiencia pancreática exocrina. En ocasiones se asocia con hiperlipemias (tipo I, IV y V), ascaridiasis y fibrosis quística. En los pacientes que sufran varios episodios de pancreatitis también hay que valorar el estudio genético de las mutaciones; hasta en el 50% de los niños con PAR y el 75% de los niños con PC

Tabla 2. Criterios de De Banto

Edad	< 7 años
Peso	< 23 kg
Leucocitos	> 18.500
LDH	> 2.000 UI/L
Calcio 48 horas	< 8,3 mg/dl
Albúmina 48 horas	< 2,6 g/dl
BUN	> 5 mg/dl
Secuestro líquido	> 75 ml/kg/48 h
0-2 puntos: severidad 8,6%, mortalidad 1,4%	
3-4 puntos: severidad 38,5%, mortalidad 5,8%	
5-8 puntos: severidad 80%, mortalidad 10%	

presentan mutaciones en el gen del tripsinógeno catiónico *PRSS1* (R117H y N211), en el de su inhibidor intracelular específico (*SPINK-1*), en el *CFTR* o en la quimiotripsina C (*CTRC*).

Se han descrito familias con PC y mutación del gen *PRSS1*, de herencia autosómica dominante y alta penetrancia en gemelos. Las mutaciones de la carboxipeptidasa 1 (*CPA1*) se asociaron a PC precoz.

La radiografía simple de abdomen puede revelar calcificaciones y la ecografía o TAC la presencia de pseudoquiste, deformaciones del conducto de Wirsung y/o descartar litiasis biliar. La CPRE permite visualizar alteraciones anatómicas o colocar prótesis en las vías pancreáticas. La evolución de la pancreatitis crónica recurrente es hacia una destrucción gradual del parénquima pancreático, conduciendo a una insuficiencia pancreática exocrina y a diabetes mellitus.

En las recidivas, se maneja como una pancreatitis aguda (rehidratación y alimentación parenteral, siguiendo con alimentación enteral, y como parte del arsenal terapéutico: trata-

miento con enzimas pancreáticos sustituti-
vos, inhibidores de la secreción pancreática tipo
octreótido y tratamiento quirúrgico con proce-
dimientos de drenaje y/o derivación (pancreati-
coyeyunostomía en asa en Y de Roux).

2.3. Pancreatitis autoinmune (PAI)

2.3.1. Introducción

Es una forma particular de pancreatitis crónica
caracterizada por clínica de ictericia y/o masa
pancreática, hallazgos histológicos y radioló-
gicos característicos, presencia de autoinmu-
nidad y buena respuesta al tratamiento con
corticoides.

En adultos se distinguen dos tipos según carac-
terísticas clínicas, epidemiológicas, histológicas
y pronósticas.

La PAI tipo 1 o pancreatitis linfoplasmocitaria
esclerosante es la manifestación pancreática de
la enfermedad relacionada con IgG4, proceso
autoinmune sistémico que cursa con elevación
sérica de IgG4 y afectación multiorgánica (co-
langitis esclerosante, sialoadenitis, fibrosis re-
troperitoneal). Se presenta en forma de ictericia,
masa pancreática o aumento focal pancreático,
insuficiencia pancreática exocrina y endocrina o
pancreatitis aguda. Los cuatro hallazgos histoló-
gicos característicos son: infiltración periductal
de células linfoplasmocitarias, fibrosis estoriforme,
venulitis y > 10 células plasmáticas IgG4+
por campo de gran aumento. Las manifestacio-
nes pancreáticas y extrapancreáticas presentan
buena respuesta a la corticoterapia.

La PAI tipo 2, o pancreatitis centro-ductular, se
caracteriza por presencia de neutrófilos intralu-
minales e intraepiteliales a nivel acinar y de los

conductos de mediano y pequeño tamaño que
provoca obliteración de los mismos. Es rara la
infiltración pancreática por células IgG4+. Este
subtipo no cursa con afectación extrapancreá-
tica ni con elevación sérica de IgG4. El 25% de
los pacientes tienen enfermedad inflamatoria
intestinal. Ante la ausencia de marcadores se-
rológicos y de afectación de otros órganos, el
diagnóstico de PAI tipo 2 precisa de la histolo-
gía pancreática.

2.3.2. Etiología

La etiopatogenia de la PAI es desconocida; sin
embargo, la respuesta a depletores de células
B como el rituximab pone de manifiesto el rol
de las células B en esta patología.

2.3.3. Clínica

La PAI pediátrica se asemeja a la tipo 2 del adul-
to. Su edad media al diagnóstico es de 13 años
(2-17 años), con discreto predominio masculi-
no (53%). La presentación más frecuente es dol-
or abdominal e ictericia obstructiva, seguidos
de pérdida de peso, náuseas, vómitos y astenia.
La presentación como parte de enferme-
dad sistémica relacionada con IgG es rara en
pediatría (4% de los casos). Una cuarta parte
de los pacientes presenta otras enfermedades
autoinmunes asociadas (Crohn, colitis ulcero-
sa, glomerulonefritis, anemia hemolítica...). Sus
complicaciones a largo plazo son la insuficien-
cia pancreática exocrina (16%) y la diabetes me-
llitus (11%).

2.3.4. Diagnóstico

No existen criterios para su diagnóstico en Pe-
diatría, basándose el mismo en criterios clíni-
cos, de laboratorio, radiológicos e histológicos.

La mitad de los pacientes presenta elevación de amilasa y lipasa. La elevación de IgG4 no es constante (22%) y un tercio de los pacientes presenta elevación de anticuerpos antinucleares.

La ecografía y la colangiorresonancia magnética (CRM) son las modalidades de imagen de elección, si bien los hallazgos radiológicos no son específicos. La mayoría de los pacientes (83%) presenta un páncreas aumentado de tamaño de manera global o focal, hipoeoico en ecografía e hipointenso en T1 en la CRM. Son frecuentes las irregularidades en el conducto pancreático (64%) y dilatación o estenosis del colédoco (55%).

Histológicamente, los hallazgos más constantes son la infiltración linfoplasmocitaria (92%), fibrosis (73%) y lesión granulocítica epitelial (69%). La positividad para células IgG4+ en tejido pancreático es poco habitual.

2.3.5. Diagnóstico diferencial

La presentación como aumento focal pancreático o masa no encapsulada debe diferenciarse del linfoma y de tumores pancreáticos malignos como el pancreatoblastoma o la neoplasia epitelial pseudopapilar. Las irregularidades del conducto pancreático son también frecuentes en las pancreatitis crónicas. Ante la presentación con estenosis del colédoco, se debe descartar colangitis esclerosante, anomalías anatómicas de la vía biliar y/o colangiocarcinoma.

2.3.6. Tratamiento

Los corticoides son el tratamiento estándar con pautas variables en función de los centros. Se

han utilizado dosis de prednisona de 1-1,5 mg/kg/día por periodos de 15 a 50 días. Hay una proporción de pacientes (17%) con resolución espontánea sin tratamiento corticoideo. El micofenolato y la 6-mercaptopurina se emplean para las recidivas.

3. TRASTORNOS CONGÉNITOS

3.1. Malformaciones y alteraciones obstructivas

3.1.1. Páncreas divisum

Anomalía congénita más frecuente, fruto de la alteración en la fusión de los primordios del páncreas. Afecta hasta al 7% de la población. Puede producir PAR, pero lo más frecuente es que curse asintomática. El tratamiento es conservador, si bien, en ocasiones, requiere papilotomía o colocación de *stent* mediante CPRE.

3.1.2. Páncreas anular

Anomalía de la migración del esbozo pancreático. Si el anillo es completo, se manifiesta como obstrucción duodenal neonatal y la radiografía de abdomen muestra imagen de doble burbuja. Se asocia a otras malformaciones como atresia o estenosis duodenal, atresia tráqueo-esofágica, cardiopatía congénita o síndrome de Down. Su tratamiento es quirúrgico.

3.1.3. Páncreas ectópico

En el proceso de migración del páncreas, una parte de este queda anclado en submucosa gástrica, duodeno o yeyuno, sin tener conexión con la glándula. Habitualmente es asintomático, siendo un hallazgo casual.

3.1.4. Agenesia o hipoplasia pancreática

En la hipoplasia o agenesia parcial, el esbozo del páncreas no aparece. Radiológicamente la glándula se ve pequeña y con morfología alterada. Suele ser asintomático, pero puede ser causa de dolor abdominal, PAR y/o diabetes.

3.1.5. Anomalías de la unión biliopancreática

La unión del colédoco con el conducto pancreático presenta múltiples variantes. La anomalía de la unión biliopancreática hace referencia a la unión de ambos conductos fuera de la pared duodenal mediante un conducto común largo (habitualmente más de 15 mm). Es causa de pancreatitis, quiste de colédoco y es factor de riesgo para el desarrollo de colangiocarcinoma y carcinoma de la vesícula biliar. El diagnóstico se establece mediante CRM o colangiografía retrógrada endoscópica.

3.1.6. Quistes pancreáticos congénitos

Pueden cursar como una masa abdominal indolora o con clínica de pancreatitis, vómitos e ictericia obstructiva. Se asocian a síndrome de Von Hippel Lindau y a enfermedad poliquística renal autosómica dominante.

3.2. Alteraciones genéticas

3.2.1. Síndrome de Shwachman-Diamond

Es un trastorno genético autosómico recesivo poco frecuente. Viene caracterizado por la existencia de hipofunción pancreática exocrina, disfunción de médula ósea, talla baja y/o anomalías esqueléticas. Pese a su escasa prevalencia, constituye la segunda causa congénita de insuficiencia pancreática exocrina tras la fibrosis quística.

Etiología

Está causada por una mutación en el gen *SBDS* (cromosoma 7q11), que codifica una proteína de 250 aminoácidos.

Diagnóstico

Está basado en la sospecha clínica y, en la mayoría de los casos, en los exámenes complementarios confirmatorios, incluyendo el estudio del gen *SBDS*. Los primeros signos y síntomas suelen aparecer en el primer año de la vida y afectan a varios órganos, tejidos y sistemas.

Insuficiencia pancreática

Suele aparecer entre los 6-7 meses de edad e incluso antes. Ya en el útero, las células acinares están sustituidas en mayor o menor grado por tejido graso, lo que ocasionará, posteriormente, una insuficiencia secretora que puede llegar a afectar al 98% de su función. Por sondaje duodenal, el volumen del flujo pancreático puede ser normal (las células ductales son normales), pero la concentración enzimática está disminuida en, al menos, el 95% de los pacientes (por afectación de la célula acinar). La consecuencia es un déficit digestivo frecuentemente grave que puede ponerse de manifiesto desde los primeros días de vida, si bien la actividad lipasa puede mejorar y hasta el 50% de los pacientes dejan de requerir enzimas sustitutivos en el transcurso de los años.

Los pacientes presentan diarrea crónica con creatorrea y esteatorrea, con disminución de quimotripsina y elastasa en las heces. El tripsinógeno está descendido en el suero, así como los niveles de isoamilasa y lipasa.

Por ecografía la imagen pancreática se ve disminuida de tamaño y con cambios de ecogenicidad, lo que sugiere lipomatosis. Este síndrome de mala digestión va configurando lentamente al paciente, que muestra frecuentemente un hábito celiáquiforme (escaso panículo adiposo, abdomen prominente, baja talla final). No existe, al menos, inicialmente, afectación del páncreas endocrino.

Sangre periférica

Casi la mitad de los pacientes presentan anemia normocroma y normocítica, aunque, en ocasiones, puede ser macrocítica, neutropenia persistente o cíclica, en más del 95% de los pacientes, y trombocitopenia, en alrededor del 23% de los pacientes. En algunas ocasiones pueden presentar pancitopenia. En aproximadamente el 75% de los pacientes está elevada la hemoglobina fetal (HbF), con niveles superiores al 10%. Se han demostrado defectos en la quimiotaxis de los neutrófilos relacionadas con la alteración de la función de la F-actina. Todas estas alteraciones van a facilitar la aparición de procesos neoplásicos hematológicos y, más comúnmente, de infecciones recurrentes.

Médula ósea

Es hipocelular y, frecuentemente, con disminución de la maduración de la serie mieloide y con tendencia especial a presentar transformaciones malignas, más frecuente en los varones que presentan pancitopenia progresiva. Las transformaciones más observadas son: leucemia mieloide aguda, linfoide aguda y mieloide crónica juvenil.

Todas estas alteraciones hematológicas justifican parte de los signos y síntomas presentes en

los pacientes: petequias, hematomas por contusiones leves, epistaxis, rectorragia y/o melena, hematuria, infecciones bacterianas recurrentes de vías respiratorias altas y bajas, de oído medio, de senos, infecciones cutáneas, estomatitis aftosa, micosis cutáneas y ungueales y, con menos frecuencia, osteomielitis y sepsis. Puede jugar, en ello, un papel importante la neutropenia y, más aún, la alteración de la quimiotaxis neutrófila. La vida media es de 24 años para aquellos que padecen anemia aplásica, y de 10 años para los que presentan algún tipo de leucemia.

Alteraciones esqueléticas

Entre el 50 y el 75% de los pacientes presentan anomalías esqueléticas variadas a partir de los seis meses de edad. La más frecuente es la condrodisplasia metafisaria de caderas con tendencia a *coxa vara*. En rodillas (*genu valgum*), tobillos, hombros y muñecas también se observa este defecto o disostosis metafisaria. La caja torácica puede ser estrecha y larga. Otros defectos menos frecuentes descritos son: clinodactilia, sindactilia, osteopenia, colapso vertebral y duplicación de la falange distal del pulgar. La ecografía y, sobre todo, la radiología convencional serán los medios utilizados para confirmar o descartar la existencia de estos defectos y valorar su evolución.

Otras alteraciones en el SSD

Los pacientes pueden presentar otras alteraciones. Aparece hepatomegalia en el 15% y elevación de transaminasas en el 60%. Ambas tienden a mejorar con la edad. La biopsia hepática muestra infiltración grasa, inflamación crónica portal y periductal, y tractos fibrosos periportales. El desarrollo psicomotor, en general, suele ser normal y solo un pequeño porcentaje de los pacientes

presenta un retraso psicomotor que mejora poco con el tiempo. Pueden presentar piel seca, eccema, ictiosis moderada e hiperpigmentación, de causa desconocida. A nivel ocular, ptosis, estrabismo, coloboma y queratitis punctata. La urolitiasis (por oxalato) es muy poco frecuente, al igual que la acidosis tubular renal. Con frecuencia presentan un pobre desarrollo dentario que a veces se diagnostica como displasia dental. La necrosis miocárdica extensa se ha descrito en solo ocho pacientes (todos en Finlandia). Es frecuente, sin embargo, la hipertrofia de ventrículo derecho. Es frecuente la asociación con diabetes tipo 1, así como retraso puberal.

Diagnósticos diferenciales más relevantes

Fibrosis quística

Presenta electrolitos elevados en el sudor, el flujo pancreático es menor y más espeso. La alteración genética es diferente, aunque también reside en el cromosoma 7.

Síndrome de Johanson-Blizzard (OMIM 243800)

Este síndrome, de herencia autosómico recesiva, es causado por mutaciones en el gen UBR1. Presenta insuficiencia pancreática exocrina, bajo peso al nacimiento, enanismo, sordera, microcefalia, hipotiroidismo, retraso mental, carencia de la dentición permanente e hipoplasia de las alas nasales.

El desarrollo de diabetes mellitus en edades avanzadas es más frecuente que en el SSD.

Déficit congénito aislado de enzimas

Déficit de lipasa y/o colipasa, de amilasa y de tripsinógeno. En estas entidades el resto de las

enzimas no afectadas son normales tras estimulación con pancreozimina-secretina. No se acompañan de anomalías esqueléticas ni hematológicas.

Déficit congénito de enteroquinasa

El déficit de esta enzima intestinal ocasiona falta de actividad proteolítica en el intestino delgado, pero el resto de las actividades enzimáticas son normales.

Disfunción exocrina pancreática con anemia sideroblástica refractaria

Los pacientes de esta afección no presentan alteraciones óseas. En el páncreas hay atrofia de células acinares acompañadas de fibrosis, y en la médula ósea, vacuolización de los precursores eritroides y presencia de sideroblastos anulares.

Aplasia e hipoplasia del páncreas

Las manifestaciones clínicas iniciales pueden parecerse al SSD, pero el cuadro inicial es, frecuentemente, el de una diabetes mellitus, pero sin cetosis.

Déficit transitorio del páncreas exocrino

Es frecuente en neonatos, más aún en los de bajo peso y prematuros, encontrar un retraso de maduración en la secreción pancreática, pero no presentan otras alteraciones asociadas y se corrige con el tiempo.

Déficit pancreático exocrino en la malnutrición proteico-calórica grave

En estos pacientes la función pancreática exocrina se puede encontrar significativamente

trastornada y la secreción enzimática puede ser extraordinariamente baja, pero la secreción de agua y bicarbonato es normal. Desaparece con la nutrición del paciente y no presenta anomalías esqueléticas (salvo las dependientes de la malnutrición) ni anomalías hematológicas.

Síndrome de Pearson o síndrome de médula ósea-páncreas (OMIM 557000)

Clínicamente puede ser, en algunos casos, muy superponible al SSD, ya que presenta insuficiencia pancreática exocrina y grados variables de neutropenia y/o trombocitopenia. Presenta anemia sideroblástica refractaria y vacuolización de los precursores de la médula ósea. Su base patogénica reside en un defecto molecular con disfunción mitocondrial amplia que afecta también al músculo e intestino. Al igual que en el SSD, existe una elevación de la HbF, pero la anemia es siempre microcítica. La hipofunción medular suele detectarse más tempranamente (frecuentemente en el periodo neonatal) y la histología pancreática viene caracterizada por fibrosis.

Lipomatosis pancreática aislada

Descrita por Nezeloff y Watch, presenta, al igual que el SSD, infiltración grasa de los *acini* pero sin afectar los islotes de Langerhans. No presenta alteraciones óseas ni hematológicas.

Hipoplasia cartílago-pilosa

También es un desorden autosómico recesivo, pero es más frecuente en la comunidad de Amish y en la población finlandesa. Tienen cabello fino, ralo e hipopigmentado, disostosis

metafisaria, miembros cortos y talla baja por desarrollo anómalo del cartílago de los huesos largos, e inmunodeficiencia celular y/o combinada. Solo ocasionalmente presentan neutropenia. No están claras las bases fisiopatológicas de la inmunodeficiencia ni de la linfopenia, pero hay un aumento de apoptosis de células T. Su alteración genética radica en el cromosoma 9.

Anemia de Fanconi

Aunque tiene muchos aspectos comunes con el SSD en piel, talla baja, pubertad, aumento de HbF, trastornos esqueléticos (entre los cuales la hipoplasia o ausencia de pulgares caracteriza más a la anemia de Fanconi), etc., esta entidad presenta otras alteraciones frecuentes, como son microcefalia, hiperreflexia, retraso mental, microftalmía, etc. Por otra parte, su primer signo hematológico es la pancitopenia y no la neutropenia, y la médula ósea es aplásica, en tanto que en el SSD es más característica la hipocelularidad y/o la detención de la maduración mielóide. No presenta déficit pancreático exocrino.

Enfermedad de Kostmann o neutropenia congénita grave

Se caracteriza por la detención de la maduración mielóide en la fase promielocítica de la médula ósea. Es transmitida de forma autosómica recesiva, si bien puede aparecer espontáneamente. En sangre periférica suele caracterizarse por eosinofilia y monocitosis. Al igual que en el SSD, se presentan infecciones recurrentes, tanto leves como graves, y algunos pacientes desarrollan leucemia mielóide aguda o mielodisplasia y se asocia, como otras, a monosomía del cromosoma 7.

Tratamiento del SSD

Tratamiento en la disfunción medular y sangre periférica

Como en otros procesos genéticos que afectan a la médula ósea, el SSD puede manifestarse, inicialmente, por citopenia de una única línea celular y evolucionar, posteriormente, a una pancitopenia y, en buen porcentaje, a una degeneración maligna. Por ello, y según el tipo de paciente y su momento evolutivo, la terapéutica es muy variada. Según el defecto a corregir, se utilizarán transfusiones de sangre total o de concentrados de hematíes y/o de plaquetas. En el caso de aplasia o hipoplasia grave, es frecuente la intervención terapéutica con ciclosporina A asociada a litio. Las neutropenias graves pueden beneficiarse del factor estimulador de colonias granulocíticas. El único tratamiento realmente curativo es el trasplante de médula ósea, con el inconveniente de que los procesos de preparación para el trasplante pueden favorecer su predisposición hacia la malignización.

Tratamiento de las alteraciones esqueléticas

Será ortopédico y, si es preciso, quirúrgico. En algunos pacientes será conveniente la práctica de una densitometría ósea por si precisan aporte suplementario de vitamina D y/o calcio.

Tratamiento de la insuficiencia pancreática

Se realiza mediante terapia sustitutiva con enzimas pancreáticos (opoterapia). Su dosificación debe ser siempre individualizada, comenzando por dosis pequeñas que se irán aumentando según la respuesta. Frecuentemente la dosis para cada paciente se inicia de

forma genérica en 1.500 UI/kg/toma, ajustándolos a cada comida. En ocasiones puede ser conveniente administrar antagonistas de los receptores H2 o inhibidores de la bomba de protones. Las dosis de vitaminas liposolubles deben ajustarse en función de sus niveles plasmáticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Boockock GR. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet.* 2003; 33: 97-101.
- 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: 233-48.
- Cipolli M, D’Orazio C, Delmarco A, Marchesini C, Miano A, Mastella G. Shwachman’s syndrome: pathomorphosis and long term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 29: 265-72.
- De Banto JR, Goday PS, Pedroso MR, Iftikhar R, Fazel A, Nayyar S, et al. Acute pancreatitis in children. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 1726-31.
- Lucidi V, Alghisi F, Dall’Oglio L, D’Apice MR, Monti L, De Angelis P, et al. The etiology of acute recurrent pancreatitis in children: a challenge for pediatricians. *Pancreas.* 2011; 40: 517-21.
- Morinville VD, Husain SZ, Bai H, Barth B, Alhosh R, Durie PR, et al; INSPPIRE Group. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(3): 261-5.
- Nydegger A, Heine RG, Ranuh R, Gegati-Levy R, Cramer J, Oliver MR. Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal

- Children's Hospital, Melbourne. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22: 1313-6.
- Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, Wilschanski M, Shah U, Abu-El-Hajja M, et al. Autoimmune pancreatitis in children: characteristic features, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(10): 1604-11.
 - Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ, Ahuja M, Barth B, Davis H, et al. Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden. *J Pediatr*. 2015; 166(4): 890-6.e1.
 - Uc A, Fishman DS. Pancreatic disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2017; 64(3): 685-706.