

Factores identificados para desarrollar pancreatitis aguda recurrente y pancreatitis crónica: debemos considerar la etiología genética. Reporte de casos en niños mexicanos



Identified factors for developing recurrent acute pancreatitis and chronic pancreatitis: Genetic etiology should be considered. Report on cases in Mexican children

Los casos de pancreatitis aguda recurrente (PAR) y pancreatitis crónica (PC) se han incrementado en la edad pediátrica en los últimos años. La PAR, que se caracteriza por 2 o más eventos documentados de pancreatitis aguda (PA), ocurre en el 10-30% de los casos de PA; y la PC es la etapa final de una inflamación progresiva que se manifiesta como fibrosis del parénquima pancreático y eventualmente disfunción exocrina y/o endocrina^{1,2}.

En niños, usualmente existe más de un factor identificado que contribuye a su desarrollo, y se relacionan con un amplio espectro de etiologías (genéticas, anatómicas, obstructivas, farmacotóxicas, traumáticas, metabólicas [errores innatos del metabolismo], sistémicas, infecciosas, autoinmunes e idiopáticas)³. Dichas condiciones se relacionan con morbilidades, ingresos a urgencias y hospitalizaciones⁴.

Realizamos la descripción de 6 pacientes con PAR y 5 pacientes con PC en los que se realizó el estudio de factores de riesgo identificados en el desarrollo de PAR y de PC propuesto por el grupo INSPPIRE^{5,6}. Se realizó secuenciación masiva con la plataforma Illumina®. Las características de los casos de PAR y PC se describen en la [tabla 1](#) y la [tabla 2](#), respectivamente. Los factores de riesgo para desarrollar PAR y PC son similares entre sí y las causas genéticas se han identificado en > 50% de los casos de PAR y en ~75% de aquellos con PC, y el 17% presenta más de una variante patogénica, según el reporte INSPPIRE^{3,5}.

La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 8 años (rango intercuartil [RIQ] 5-12). La mediana de visitas a urgencias antes del diagnóstico fue de 3 (RIQ 2-5). La mediana de hospitalizaciones en el último año fue de 2 (RIQ 0-2).

En un estudio reciente, evaluaron en 479 niños variables demográficas, factores de riesgo y tratamiento en PAR y PC, e identificaron que las variantes genéticas son el factor de riesgo dominante⁷. En nuestro reporte, documentamos en un 45.4% una variante genética, siendo un porcentaje mayor a lo publicado por Saito et al. (39.1%)⁸. En el trabajo de Vue et al., donde el 33% (n=30/91) de los pacientes incluidos fueron hispanos, se evidenció al menos una mutación en el 36%¹.

En una serie de 115 niños que incluyó a 20 con PAR (17%), a 16 de ellos se les realizó estudio genético, y en 6 encontraron una variante patogénica en uno de los 4 paneles de genes (tripsinógeno catiónico [*PRSS1*], inhibidor de la tripsina Kazal-tipo 1 [*SPINK1*], proteína del regulador de conductabilidad transmembrana de la fibrosis quística

[*CFTR*] y quimiotripsina C [*CTRC*]), siendo el *CFTR* la variante genética más encontrada, seguido de *PRSS1* y *SPINK1*⁹. Esto difiere de nuestros hallazgos, posiblemente por nuestro tamaño limitado de pacientes y mayor prevalencia de la mutación *CFTR* en población caucásica. En población mexicana, Sánchez-Ramírez et al. identificaron en 55 pacientes (65.5% con PA, 34.5% con PAR) una frecuencia del 1.8% para variante patogénica en el *CFTR*, correspondiente a un paciente del subgrupo de PAR. Sin embargo, ninguno de los niños fue estudiado para variantes en *PRSS1* o *SPINK1* y no se incluyeron casos de PC¹⁰.

Presentaron variantes patogénicas heterocigotas en el *PRSS1* (duplicación completa de la región codificante) 4/5 de nuestros pacientes con PC, y un paciente presentó 2 variantes patogénicas heterocigotas (*CFTR* [p.Phe508del] y *PRSS1* [duplicación completa de la región codificante]). En este sentido, la presencia de ciertas variantes patogénicas en *PRSS1* (p.N29I o R122H) se ha relacionado con una mayor probabilidad de una enfermedad progresiva que evoluciona a PC y, posteriormente, incluso a cáncer pancreático¹¹. En la [figura 1](#) ejemplificamos cómo una variante puede heredarse en la familia y expresarse de formas distintas. Llama la atención que todos los pacientes analizados presentan la misma variante patogénica en *PRSS1*, lo que nos hace sospechar que pudieran tener un ancestro en común.

Se ha descrito que una historia familiar positiva de pancreatitis es más frecuente en aquellos casos con variantes patogénicas, y un 30% de los pacientes con PAR o PC presenta algún antecedente familiar de pancreatitis, semejante a nuestro reporte (27.2%)^{1,7}.

Reportamos 2 pacientes (subgrupo de PAR) con factor obstructivo. Saraswat et al. describieron en adultos con PAR que el 75% de los estudios microscópicos de la vesícula biliar presentaban cristales de colesterol y gránulos de bilirrubinato de calcio, los cuales se asocian con microlitiasis, y 30 meses después del tratamiento de microlitiasis (ácido ursodesoxicólico, esfinterotomía o colecistectomía) los pacientes se encontraban asintomáticos¹².

En pediatría los factores de riesgo metabólico para PAR y PC se relacionan con cetoacidosis diabética, hipertrigliceridemia, hipercalcemia asociada a hiperparatiroidismo y, de forma menos frecuente, a errores innatos del metabolismo¹³. Encontramos que 2 pacientes con PAR presentaron un factor metabólico: un paciente presentó hipertrigliceridemia (niveles >1,000 mg/dL; la presencia de niveles séricos >1,000 mg/dL es un factor de riesgo absoluto para el desarrollo de PA); otro de nuestros pacientes presentó adenoma de paratiroides. El adenoma de paratiroides es la causa más común de hipercalcemia (> 10.7 mg/dL)¹⁴.

Los pacientes con factor metabólico tuvieron una edad media de presentación más tardía que los pacientes con PAR y sin factor metabólico (10.5 vs. 7.16 años), hallazgo similar a lo reportado por Husain et al.¹⁴.

En ocasiones estos pacientes no son sometidos a una evaluación diagnóstica extensa, por lo que debemos impulsar una postura proactiva desde el diagnóstico de PAR, enfatizando y priorizando la evaluación genética.

Recomendamos someter a consejo genético a los pacientes pediátricos sin etiología identificable; una tipificación

Tabla 1 Características clínicas, factores identificados y hallazgos radiológicos en el grupo de pancreatitis aguda recurrente

Paciente, sexo	IMC	Factor identificado	Edad (años) inicio de síntomas	Edad (años), diagnóstico	Antecedente familiar
1, M	97	Genético (variante patogénica <i>PRSS1</i>)	3	3	Pancreatitis (hermano)
2, F	35	Obstructivo (colecistitis)	6	6	-
3, F	52	Metabólico (hipertrigliceridemia)	8	8	-
4, M	26	Idiopático	9	12	-
5, F	92	Obstructivo (microlitiasis)	4	5	-
6, M	40	Metabólico (hipercalcemia/hiperparatiroidismo primario)	13	13	Pancreatitis (tía y abuela maternas)

IMC: índice de masa corporal expresado en percentiles por la *Centers for Disease Control and Prevention*; F: femenino; M: masculino; *PRSS1*: tripsinógeno catiónico.

Tabla 2 Características clínicas, factores identificados y hallazgos radiológicos en el grupo de pancreatitis crónica

Paciente, sexo	IMC	Factor identificado	Edad (años), inicio de síntomas	Edad (años) diagnóstico	Antecedente familiar	Hallazgos de imagen	IPEX	IPEn
1, M	8	Genético (variante patogénica <i>PRSS1</i>)	12	12	PAR (hermano)	Calcificación	—	+
2, M	4	Genético (variantes patogénicas <i>CFTR</i> + <i>PRSS1</i>)	6	7	Diabetes mellitus tipo 1 (padre y abuela materna)	Dilatación de conducto pancreático principal	+	—
3, F	10	Genético (variante patogénica <i>PRSS1</i>)	10	11	-	Calcificación y fibrosis en biopsia	+	—
4, F	7	Genético (variante patogénica <i>PRSS1</i>)	5	5	-	Calcificación	+	—
5, M	94	Idiopática	12	13	-	Calcificación	+	—

CFTR: proteína del regulador de conductabilidad transmembrana de la fibrosis quística; F: femenino; IMC: índice de masa corporal expresado en percentiles por la *Centers for Disease Control and Prevention*; IPEn: insuficiencia pancreática endocrina; IPEX: insuficiencia pancreática exocrina; M: masculino; PAR: pancreatitis aguda recurrente; *PRSS1*: tripsinógeno catiónico.

temprana de los factores de riesgo podría mejorar el enfoque terapéutico^{9,13}.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que se revisó el expediente clínico para la recogida de los datos, que se manejaron de forma confidencial y, por lo tanto, no permiten identificar a los pacientes incluidos de forma individual. No fue necesario obtener autorización del Comité de Ética y tampoco la firma de consentimiento informado.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no haber tenido ningún tipo de conflicto de intereses.

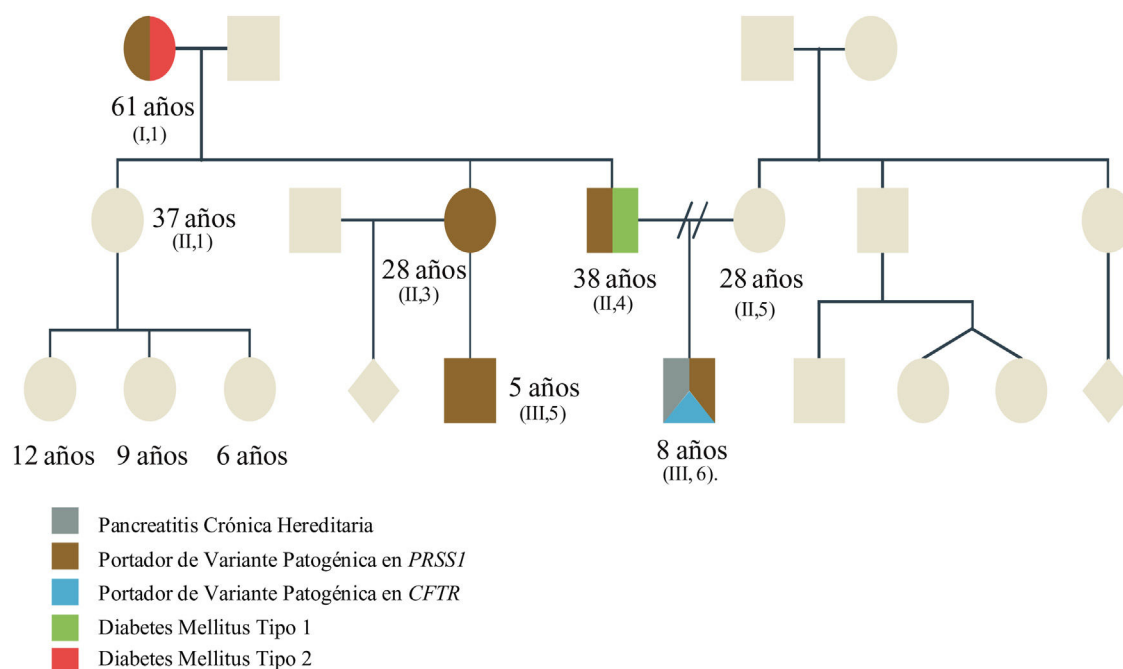


Figura 1 Se describe a los familiares con manifestaciones de diabetes mellitus tipo 1 y pancreatitis, así como a los familiares asintomáticos. El caso del propósito presenta una evolución tórpida al ser portador no solo de la duplicación en *PRSS1*, sino también de una variante heterocigota en *CFTR*, con lo que se espera tenga una expresión y una progresión tórpida.

Referencias

1. Vue PM, McFann K, Narkewicz MR. Genetic mutations in pediatric pancreatitis. *Pancreas*. 2016;45:992–6, <http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000000589>.
2. Ellery KM, Uc A. Recurrent pancreatitis in children: Past, present, and future. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70:413–6, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002619>.
3. Uc A, Husain SZ. Pancreatitis in children. *Gastroenterology*. 2019;156:1969–78, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.043>.
4. Sellers ZM, MacIsaac D, Yu H, et al. Nationwide trends in acute and chronic pancreatitis among privately insured children and non-elderly adults in the United States, 2007–2014. *Gastroenterology*. 2018;155:469–78, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.013>.
5. Kumar S, Ooi CY, Werlin S, et al. Risk factors associated with pediatric acute recurrent and chronic pancreatitis: Lessons from INSPPIRE. *JAMA Pediatr*. 2016;170:562–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.4955>.
6. Liu QY, Abu-El-Haija M, Husain SZ, et al. Risk factors for rapid progression from acute recurrent to chronic pancreatitis in children: Report from INSPPIRE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69:206–11, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002405>.
7. Dike CR, Zimmerman B, Zheng Y, et al. Clinical and practice variations in pediatric acute recurrent or chronic pancreatitis: Report from the INSPPIRE study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71:112–8, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002661>.
8. Saito N, Suzuki M, Sakurai Y, et al. Genetic analysis of Japanese children with acute recurrent and chronic pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63:431–6, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000001320>.
9. Sweeny KF, Lin TK, Nathan JD, et al. Rapid progression of acute pancreatitis to acute recurrent pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68:104–9, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002145>.
10. Sánchez-Ramírez CA, Larrosa-Haro A, Flores-Martínez S, et al. Acute and recurrent pancreatitis in children: Etiological factors. *Acta Paediatr*. 2007;96:534–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00225.x>.
11. Giefer MJ, Lowe ME, Werlin SL, et al. Early-onset acute recurrent and chronic pancreatitis is associated with *PRSS1* or *CTRC* gene mutations. *J Pediatr*. 2017;186:95–100, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.03.063>.
12. Saraswat VA, Sharma BC, Agarwal DK, et al. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: Response to therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:1206–11, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03462.x>.
13. Gariepy CE, Heyman MB, Lowe ME, et al. Causal evaluation of acute recurrent and chronic pancreatitis in children: Consensus from the INSPPIRE group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64:95–103, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000001446>.
14. Husain SZ, Morinville V, Pohl J, et al. Toxic-metabolic risk factors in pediatric pancreatitis: Recommendations for diagnosis, management, and future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62:609–17, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000001035>.

J.A. Macías-Flores^{a,*}, Y. Rivera-Suazo^b
y L.J. Mejía-Marin^c

^a División de Gastroenterología, Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, Chihuahua, México

^b División de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Star Médica Hospital Infantil Privado, Ciudad de México, México

^c División de Genética Humana, Centro Estatal de Cancerología, Chihuahua, México

* Autor para correspondencia. Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, Av. Carlos Pacheco, s/n, Chihuahua, México. Teléfono 4332900, extensión 22941.
Correo electrónico: dr.maciasflores@hotmail.com
(J.A. Macias-Flores).

<https://doi.org/10.1016/j.rgm.2023.02.005>

0375-0906/ © 2023 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Asociación Mexicana de Gastroenterología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Presentación atípica en la adolescencia de un adenocarcinoma de la unión esofagagástrica



Atypical presentation in adolescence of a gastroesophageal junction adenocarcinoma

El adenocarcinoma de la unión esofagagástrica (EGJA, por sus siglas en inglés) representa el 0.05% de los tumores gastrointestinales pediátricos malignos¹. La edad de presentación común es después de los 50 años, siendo extremadamente raro en niños y adolescentes².

Los reportes de caso en pacientes pediátricos son muy escasos¹, se enlistan en la [tabla 1](#). La estadificación y el tratamiento en esta población se basa en la práctica establecida para los adultos. El pronóstico regularmente es malo, debido que, en este grupo de pacientes, los tumores con frecuencia son pobremente diferenciados, y por no sospechar esta entidad, son diagnosticados en una etapa avanzada con metástasis, por lo que la mortalidad es cercana al 100%; debido a esto, la disfagia en niños debe ser potencialmente estudiada^{1,3}.

Por la baja frecuencia de presentación, las causas de aparición de la neoplasia aún no están bien definidas⁴, se han relacionado con algunos factores de riesgo en los adultos como el tabaquismo, el consumo de alcohol, los alimentos con alto contenido de grasas y las carnes rojas, el hemotipo sanguíneo A y las infecciones por Epstein-Barr, el *Helicobacter pylori* con genotipo vacA s1⁺, vacA m1⁺, cagA-positivos que se potencian en pacientes portadores de polimorfismos genéticos de citoquinas como IL-1B-511*T/*T o IL-1B-511*T/*C. Es probable que en los niños se trate de casos *de novo*, sin embargo, no es posible descartar mutaciones de la línea germinal en E-cadherina, con un patrón de herencia autosómico dominante, el cual, si está presente, puede ser una diana en el tratamiento².

La disfagia es el síntoma más prevalente, seguido de pérdida de peso, anemia, deshidratación, náusea, dolor en epigastrio o retroesternal, regurgitación y hematemesis⁴.

En 1996 Siewert et al. propusieron una clasificación a partir de la definición del EGJA, el cual, es una neoformación

que crece dentro de los 5 cm del cardias en sentido distal o proximal que se divide en 3 subtipos:

- Tipo I: adenocarcinoma de esófago distal de 1 a 5 cm por encima de la unión.
- Tipo II: adenocarcinoma del cardias; «carcinoma de la unión», con 1 cm por encima y 2 cm por debajo de la unión.
- Tipo III: carcinoma gástrico subcardial con extensión de 2 a 5 cm por debajo de la unión⁵.

Anteriormente, el tratamiento estándar era la resección quirúrgica abierta con márgenes negativos, actualmente los tumores que presentan únicamente afectación de la mucosa (T1a) pueden ser tratadas mediante resección endoscópica⁶. En pacientes con enfermedad localmente avanzada (T3 o T4), la quimioterapia y la radioterapia perioperatoria mejoran la sobrevida de manera significativa⁷. El tratamiento con epirubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo, han aumentado la supervivencia un 36% en comparación con el 23% en los pacientes tratados únicamente con cirugía⁸.

Presentamos el caso de un paciente varón de 15 años, que acude a consulta externa del Hospital Central del Estado de Chihuahua con historia de 4 meses de disfagia progresiva, síndrome anémico y pérdida de peso. Se envía a hospitalización, documentando Hb de 5.5 g/dl con VCM de 74 fl, HCM de 24 pg y plaquetas de $500 \times 10^3 \mu\text{l}$. Se transfunden 2 paquetes globulares, y se pasa a endoscopia superior, encontrando durante la retroflexión una tumoración en cardias de 6 cm con mucosa de aspecto adenomatoso, friable, con sangrado durante la insuflación, se extiende hacia curvatura menor y tercio inferior de esófago, obstruyendo parcialmente la luz ([fig. 1](#)), correspondiendo a un EGJA tipo II según Siewert. La tomografía toracoabdominal mostró una tumoración gástrica de 5.7×2.6 cm de aspecto infiltrativo con invasión a ganglios perigástricos, dando una clasificación cTNM de T3, N2, M0 ([fig. 2](#)). Los hallazgos de histopatología con inmunohistoquímica reportaron un adenocarcinoma moderadamente diferenciado con invasión del estroma, sin inestabilidad microsatelital, expresión integral de proteínas reparadoras del ADN y nula expresión de p53. Se administró quimioterapia preoperatoria con fluorouracilo con leucovorina, oxaliplatino y docetaxel (FLOT), hace 4 meses se realizó gastrectomía total ampliada con resección transhiatal de esófago con reconstrucción con Y de Roux retromesocólica, posterior a la cirugía se dieron 4 ciclos más de quimioterapia con esquema FLOT y actualmente en tratamiento con radioterapia con adecuada respuesta.

Con el informe de este caso y la revisión de la literatura, nuestro objetivo es favorecer la comprensión general de estos tumores infantiles raros, así como su consideración

Tabla 1 Casos de EGJA reportados en niños y adolescentes

Autor	Año	Número de casos reportados	Edad
Elliott MJ ³	1983	Uno masculino	14 años
Sasaki H ¹	1999	Uno femenino	11 años
Subbiah V ²	2011	Uno masculino	17 años

EGJA: adenocarcinoma de la unión esofagagástrica.