



“Semana de Congresos y Jornadas Nacionales”



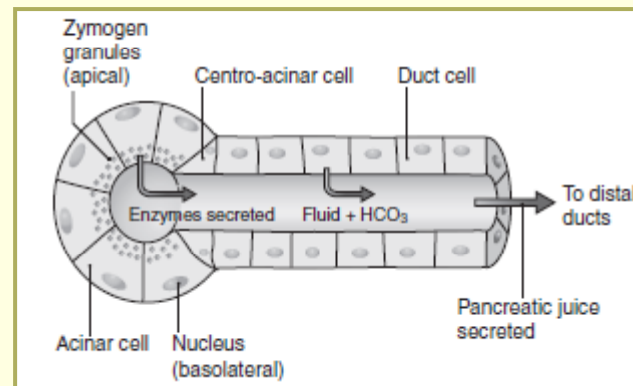
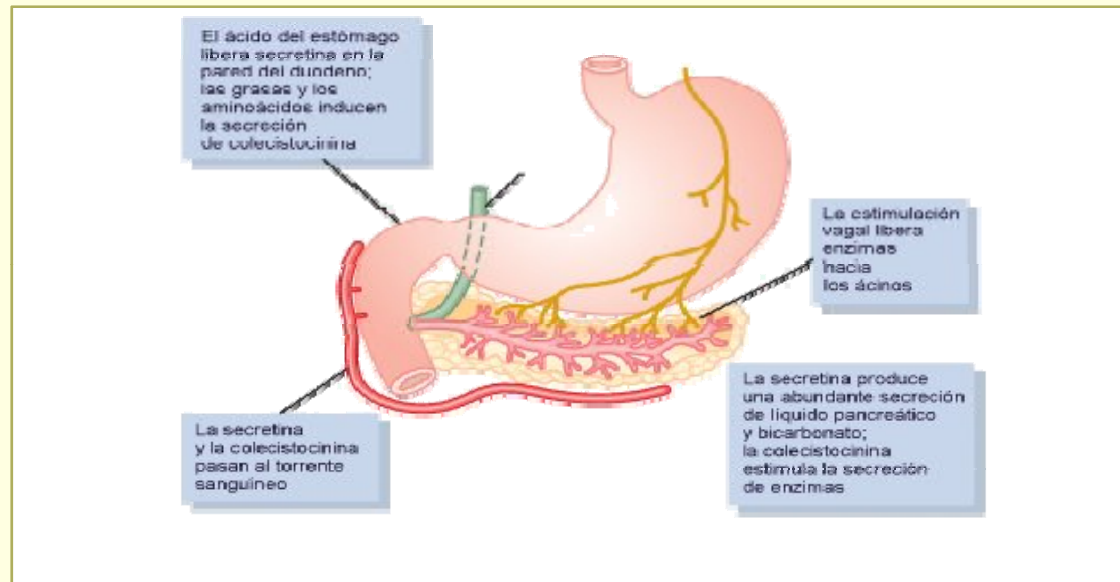
6° CONGRESO ARGENTINO de GASTROENTEROLOGÍA PEDIÁTRICA

Insuficiencia Pancreática
Cómo se diagnostica? FQ y otras causas

Marta Wagener
Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición
Hospital de Niños Dr O Alassia de Santa Fe



Fisiología y Unidad funcional



Enzimas Pancreáticas

ENZIMA	CIMÓGENO	ACTIVADOR	ACCIÓN
Tripsina	Tripsinógeno	Enteroquinasa	Destruye enlaces peptídicos internos.
Quimiotripsina	Quimiotripsinógeno	Tripsina	Destruye enlaces peptídicos internos.
Elastasa	Proelastasa	Tripsina	Destruye enlaces peptídicos internos.
Carboxipeptidasa	Procarboxipeptidasa	Tripsina	Separa el último amino desde el extremo carboxilo terminal del péptido.
Dipeptidasa	Ninguno	Ninguno	Escinde dipéptidos
Fosfolipasa	Profosfolipasa	Tripsina	Separa ácidos grasos de fosfolípidos.
Lipasa	Ninguno	Ninguno	Separa ácidos grasos del glicerol.
Amilasa pancreática	Ninguno	Ninguno	Digiere el almidón en maltosa y cadenas cortas de moléculas de glucosa.
Colesterolesterasa	Ninguno	Ninguno	Libera el colesterol de sus enlaces con otras moléculas.
Ribonucleasa	Ninguno	Ninguno	Divide el RNA y forma cadenas cortas.
Desoxirribonucleasa	Ninguno	Ninguno	Divide el DNA y forma cadenas cortas.

¿Cómo se presenta el cuadro clínico de la Insuf pancreática?

Caso Clínico

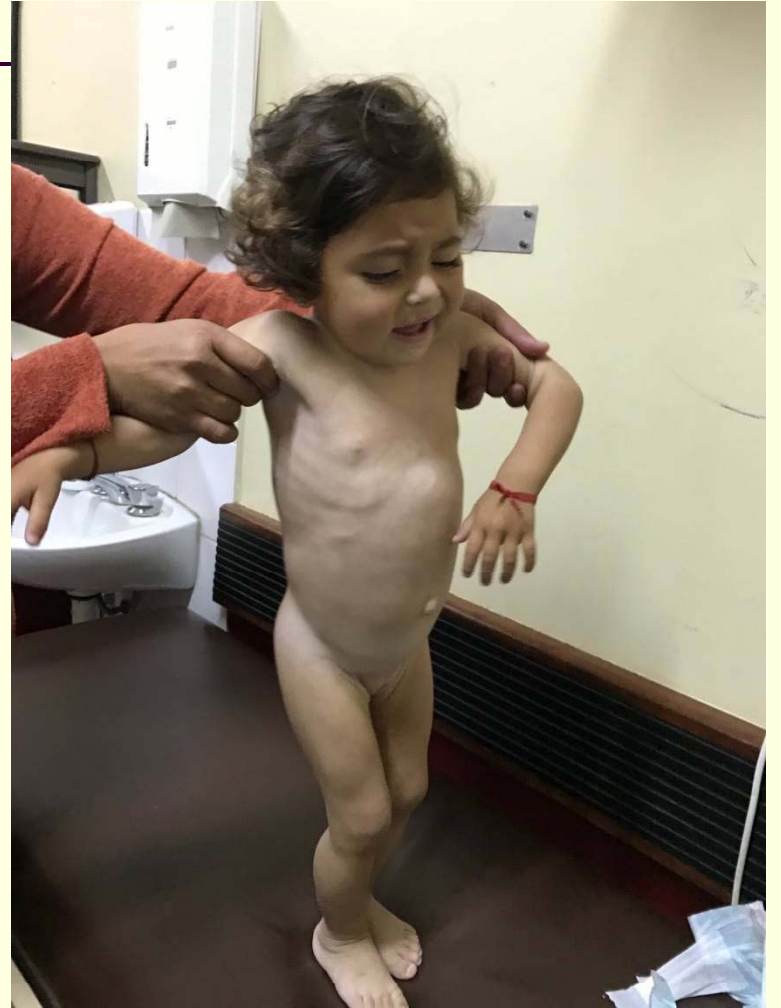


A los 2 meses y medio su pediatra de cabecera lo deriva a Gastroenterología por:

- Mala progresión de peso
- Anemia- Edemas periféricos

Al momento de la consulta

- Distrófico – Distensión abdominal
- Heces pálidas, de aspecto malabsortivo. 3 x día
- Cuadro catarral alto
- Se solicitan estudios







Causas de Insuficiencia Pancreática

Pancreáticas

- Fibrosis quística
- Pancreatitis crónica
- Pancreatitis autoinmune
- Anormalidades congénitas
 - Sme de Shwachman Diamond
 - Sme de Johanson –Blizzard
 - Sme de Jeune
 - Sme de Pearson
 - Hipoplasia y agenesia

Extra pancreáticas

- Enfermedad celíaca
- Enfermedad de Crohn
- Sme de Zollinger Ellison
- Resecciones e intervenciones quirúrgicas

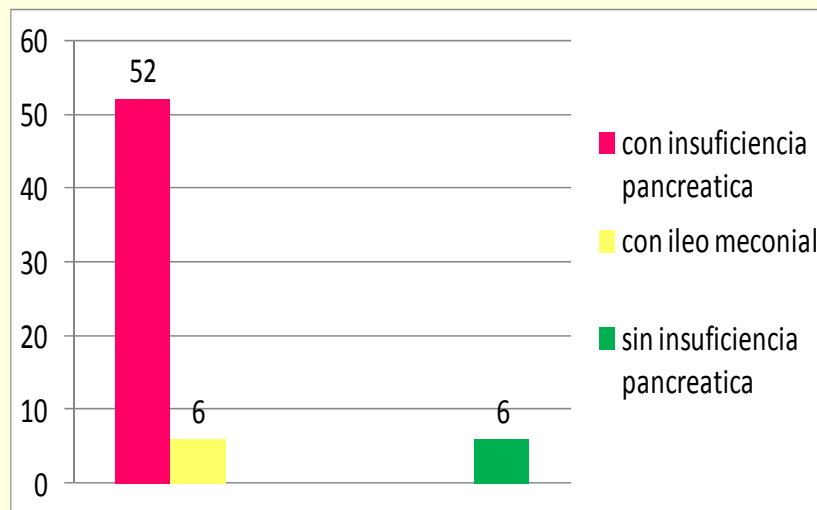


Valoración de la Función Pancreática

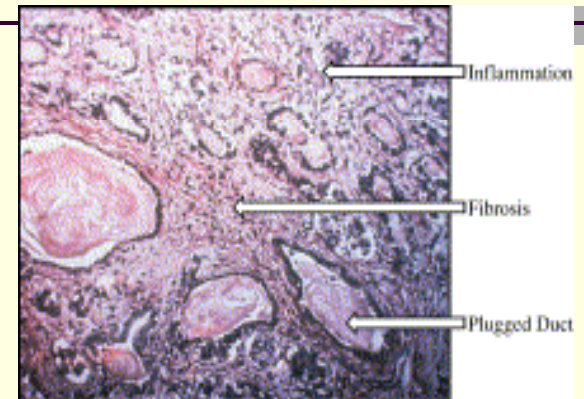
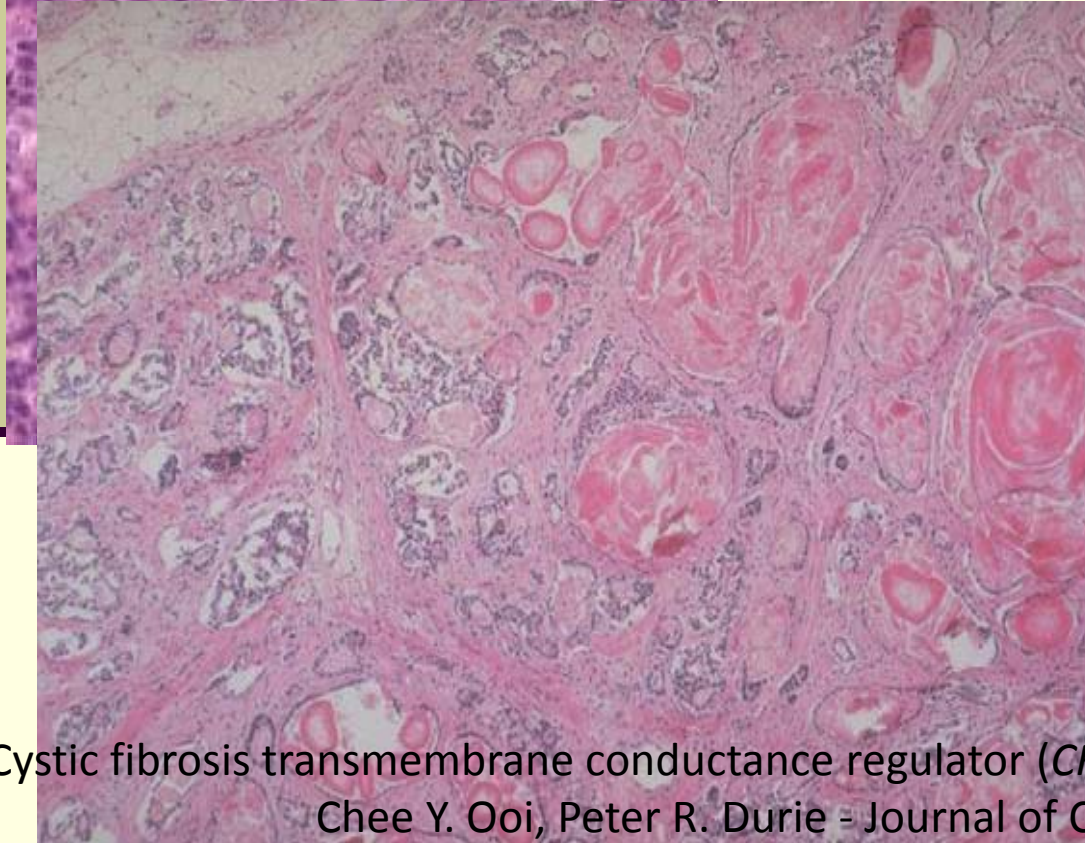
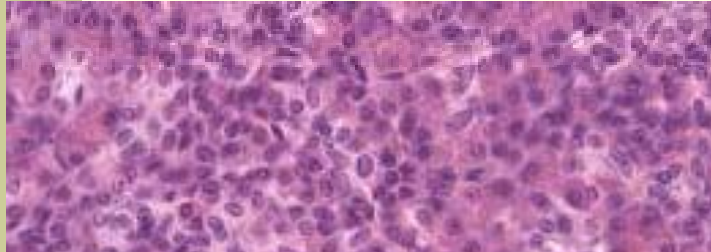
UFQ Santa Fe

Insuficiencia pancreática: 52 pacientes

Suficiencia pancreática: 6 pacientes



Pancreas - Alteraciones histopatológicas

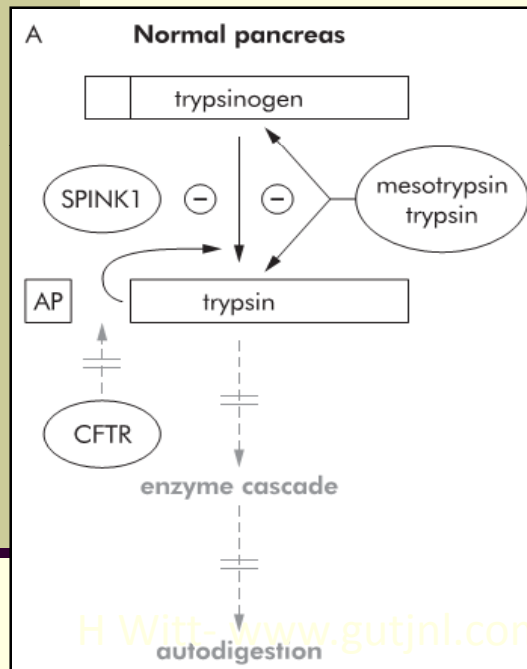


- Alteración de la excreción hidrosalina y de bicarbonato.
- Espesamiento de las secreciones obstrucción de los conductos.
- Inflamación

Destrucción y fibrosis

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene mutations in pancreatitis.
Chee Y. Ooi, Peter R. Durie - Journal of Cystic Fibrosis

Alteraciones genéticas y moleculares en IP y Pancreatitis



- Alteraciones genéticas

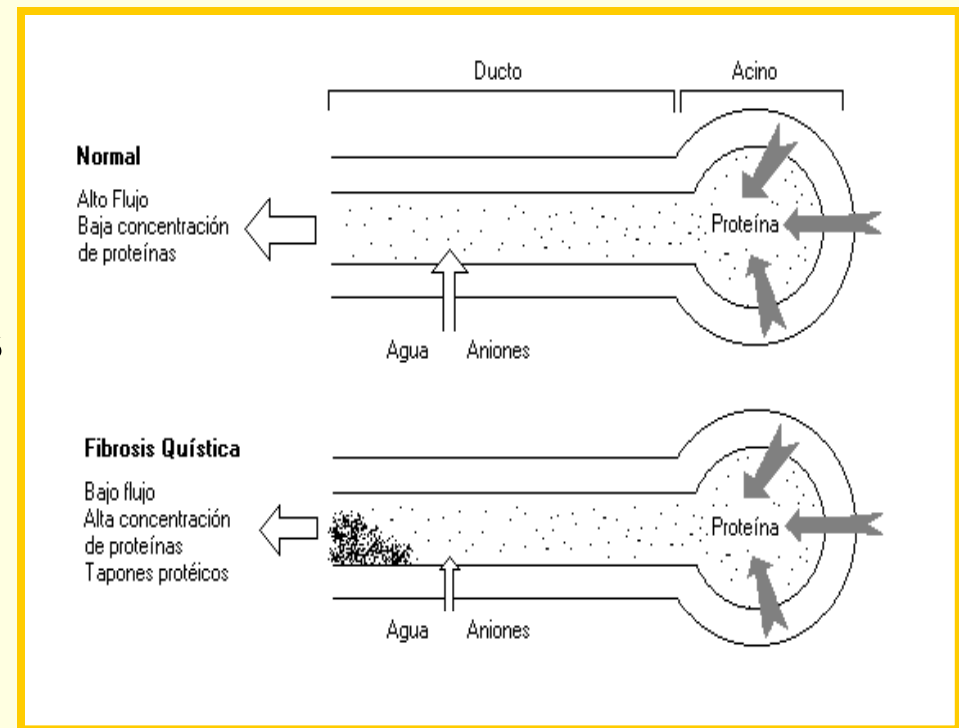
- Mutaciones del CFTR en FQ
- Mutaciones que afectan los genes reguladores de IL 8 - 10
- Locus C 19 . Ileo meconial
- PRSS1 gen del tripsinógeno catiónico. Pancreatitis hereditaria.
- SPINK1 inhibidor de la secreción de tripsina. Pancreatitis idiopática y tropical.
- CFTR: alteraciones presente en pancreatitis crónica
- Déficit de alfa 1 antitripsina

- Acido docosahexaenoico (DHA) . Actúa sobre las proteínas de membranas

- Transporte alterado del Bicarbonato

Mecanismos responsables de la disfunción pancreática - FQ

- Obstrucción de los conductos pancreáticos por secreciones espesas.
- Inhibición de la endocitosis en las células acinares
- Alteración del equilibrio de los lípidos de las membranas celulares.

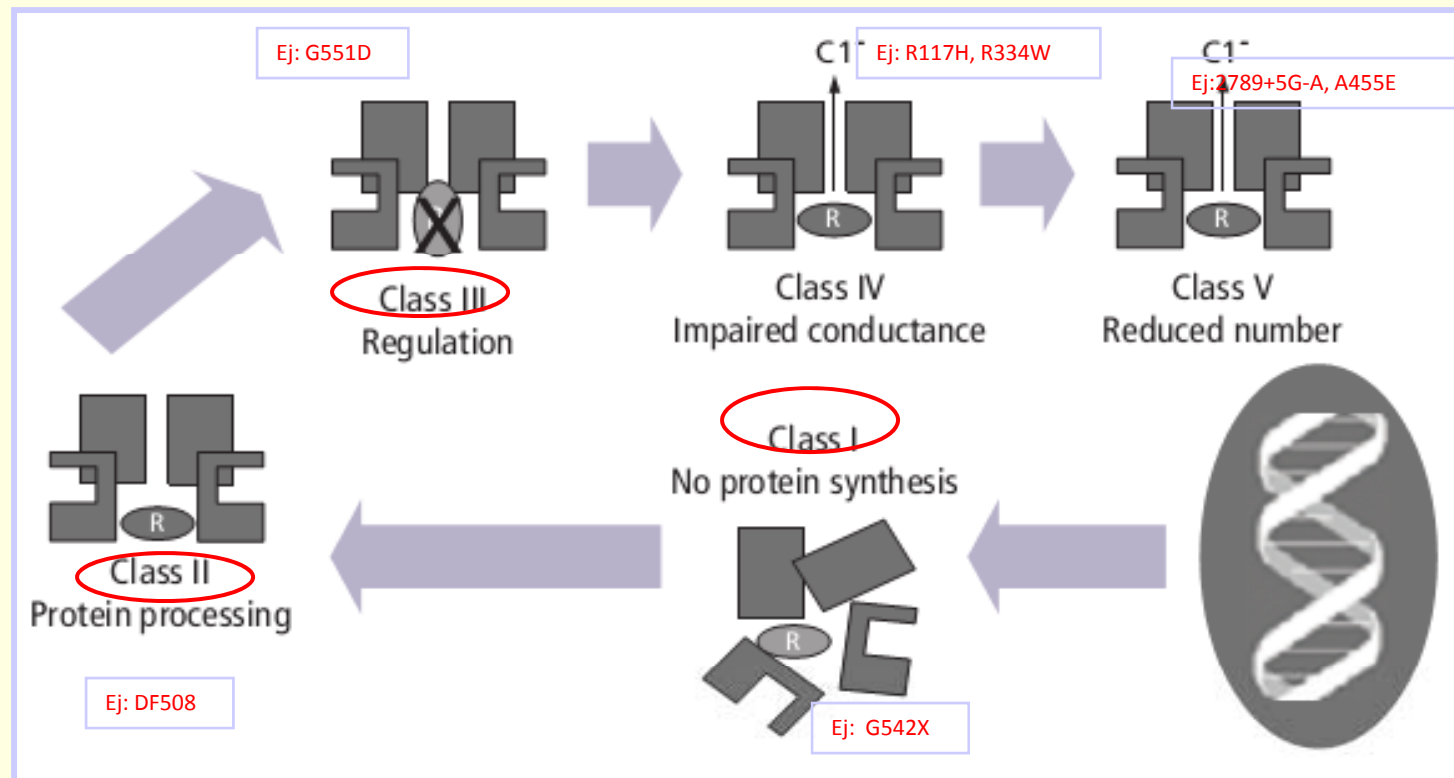


MECHANISMS TO EXPLAIN PANCREATIC DYSFUNCTION IN CYSTIC FIBROSIS-Steven D. Freedman MD, PhD

Medical Clinics of North America - Volume 84, Issue 3 (May 2000)

Clasificación funcional del CFTR

Chromosome 7



Clase VI: Inestabilidad del CFTR – Zielenski 2000

Modif. de : Mutation-specific Therapy in Cystic Fibrosis, Eitan Kerem -European Respiratory Disease

CFTR: Clases funcionales de las diferentes mutaciones

Clase Funcional de la Mutación	Mutaciones
Clase I	G542X, R553X, W1282X, R1162X, 621-1G-T, 1078delT, 3659delC, 1717-1G-A
Clase II	F508del, 1507del, N1303X, S549N, G85E
Clase III	G551D, R560T
Clase IV	R117H, R334W, R347P
Clase V	3849+10KbC-T, 2789+5G-A, A455E

Alteraciones del CFTR - Formas clínicas

- FQ Típica
 - Síntomas clásicos
 - Test del sudor
 - 2 mutaciones en diferentes cromosomas
- Enfermedades relacionadas al CFTR
 - Insuf, pancreática
 - Pancreatitis crónica recurrente
 - Bronquiectasias
 - Ausencia congénita de conductos deferentes (DF508/ R117H)

Alteraciones Pancreáticas en FQ

Insuficiencia Pancreática

Elastasa1mat fecal < 200 ug/gr MF

Grasas Mat Fecal >7 grs. Día

Coef absorción grasas < 93%

Pancreatitis aguda

Episodio de dolor abdominal, vómitos y alteración del estado general.

Elevación de las enzimas pancreáticas.

Alteración glandular en imágenes.

Reversible

Pancreatitis crónica recurrente

Episodios agudos recurrentes de dolor abdominal

Alteraciones morfológicas del páncreas

Destrucción y fibrosis

Pancreatitis: Relación con el CFTR

- El páncreas es uno de los órganos blancos del gen CFTR.
- Las alteraciones del CFTR se vinculan con Pancreatitis en pacientes FQ+SP, Pancreatitis Idiopáticas y Pancreatitis ligadas al CFTR.
- 20% de los pacientes con FQ+SP pueden desarrollar pancreatitis.
- PIP valora la posibilidad de desarrollar IP según la mutación del CFTR.
- Se describen genotipos específicos vinculados al desarrollo de pancreatitis.
- Los genotipos ligados a fenotipos leves tienen más posibilidades de desarrollar pancreatitis.
- **El desarrollo de pancreatitis esta directamente vinculado al grado de reserva funcional pancreática e inversamente al grado de obstrucción ductal.**

Pancreatitis en FQ

520 pacientes

- Prevalencia 3,3 % 58,8 % varones
- Superior a la descrita por los estudios previos de Boeck 1,84% y Durno 1,76%
- La mitad de los pacientes eran isuficientes pancreáticos
- Grupo etareo: adolescentes o adultos jóvenes
- Genética: variable
- Desencadenantes: Corticoides, mala adhesión al tratamiento enzimático

Pancreatitis en la fibrosis quística: correlación con el genotipo y estado pancreático. A Sojo Aguirre y col. An Pediatr (Barc). 2011;75(6):401---408

Sme. de Shwachman

- Incidencia: 1:10.000 RN
- Herencia Autosómica recesiva (ocasional dominante con expresión variable)
- Hipoplasia e Insuficiencia pancreática
- Alteraciones óseas
- Aplasia medular- leucopenia
- Talla baja
- Infecciones recurrentes
- Retardo psicomotor-disfunción tubular renal.
- **Dx: mutación en el gen SBDS del cromosoma 7 (90% de los casos)**

Sme. De Johanson-Blizzard

- Ano imperforado
- Agenesia del cartílago nasal
- Insuficiencia pancreática
- Retardo mental
- Sordera
- Hipotiroidismo
- Alteraciones del cabello
- Dx: mutación en el gen UBR1 del brazo largo del cromosoma 15

¿Cómo se estudia la IP?

Pruebas recomendadas para el estudio de la función del páncreas exocrino

DIRECTAS

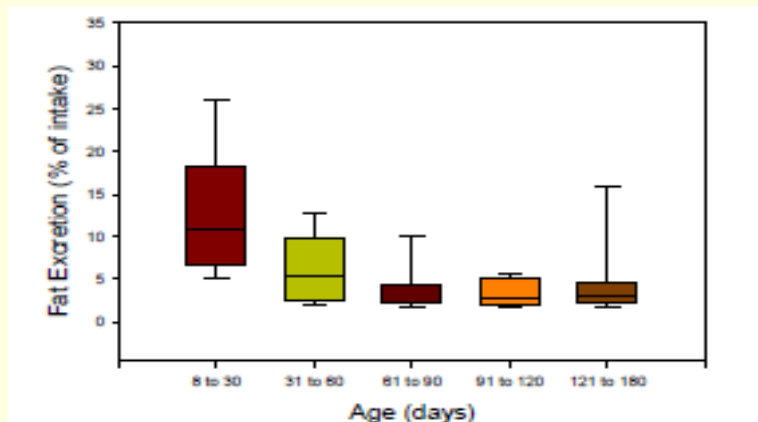
- Estudio enzimático del fuido duodenal

INDIRECTAS

- Enzimas: Isoamilasa, Lipasa, TIR
- Estudios en heces
 - Macro-microscópico
 - Esteatocrito
 - Elastasa 1 fecal
 - Quimiotripsina
 - Cuantificación de grasa (Van de Kamer)
- Pruebas del aliento (Alimento marcado con C13)
- Otros
 - Colangiopancreatografía con Resonancia Magnética (CPRM) y estimulación hormonal
 - Pruebas orales

Malabsorción fisiológica del RN

Eliminación de grasas en el RN *



EF 1 en RN <4 días y <7 días **

Gestational age (weeks)	No	Sample 1	Sample 2
<28	12	28.8 (39.6)	139.9 (127.2)
28-30	7	76.7 (70.5)	184.8 (113.4)
31-32	18	31.8 (31.5)	182.1 (128.6)
>33	26	55.3 (57.2)	348.4 (160.5)
All	63	45.9 (51.1)	243.0 (164.9)

Results are expressed as mean (SD).

Los niveles bajos de EF1 en meconio no indican IP

Los RN de término alcanzan valores normales de EF1 a los 3-4 días de vida

Los RN <28 semanas alcanzan valores normales después de los 15 días de vida

* Fomon SJ, Ziegler EE, Thomas LN, Jensen RL, Filer LJ, Jr Excretion of fat by normal full-term infants fed various milks and formulas. Am J Clin Nutr. 1970 Oct;23(10):1299-1313

** Faecal elastase 1 levels in premature and full term infants M Kori, A Maayan-Metzger, R Shamir, L Sirota, G Dinari. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003

Valoración de la esteatorrea



- Gotas oleosas-Sudán III
>60 gts x 400
- Peso de Materia Fecal
- Esteatocrito VN: <4%
VPP 90% respecto de VK
- Van de Kamer
- Coeficiente de absorción de grasa
- Elastasa 1 Mat Fecal
- Quimiotripsina

Esteatocrito

- Muy accesible
- Prueba semicuantitativa y poco exacta
- $\text{Esteatocrito} = \text{Grasa} / (\text{Grasa} + \text{Sólido}) \times 100$
- **Paciente FQ con ganancia de Peso < P10 + Esteatocrito anormal: comenzar enzimas.***

* Tardelli AC, Camargos PA, Penna FJ, Sarkis PE, Guimarães EV. Comparison of diagnostic methods for pancreatic insufficiency in infants with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013; 56(2):178-181.

Test de Elastasa 1 en Mat. Fecal

VENTAJAS

- Sencilla y reproducible
- No presenta interferencia con el tratamiento con enzimas pancreáticas
- Estabilidad a temperatura ambiente
- Sensibilidad 98% en IP grave y 75% en IP moderada
- Especificidad: 93%.

DESVENTAJAS

- Baja sensibilidad en formas precoces y/o leves de IP
- Falsos positivos en pacientes con enfermedades intestinales

RECOMENDACIÓN: Estándar diagnóstico de IP en FQ

Coeficiente de absorción de grasa (CA)

$$\text{CA: } \frac{\text{grasa ingerida} - \text{grasa excretada}}{\text{grasa ingerida}} \times 100$$

- Valores normales:

RN pretérmino: 60-75%

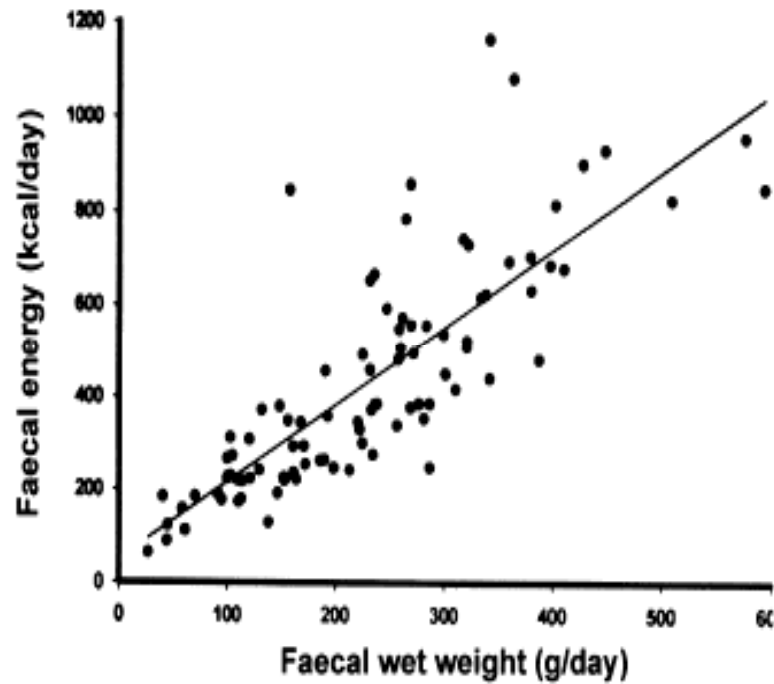
RN término: en <3 meses >85%

en >3 meses >93%

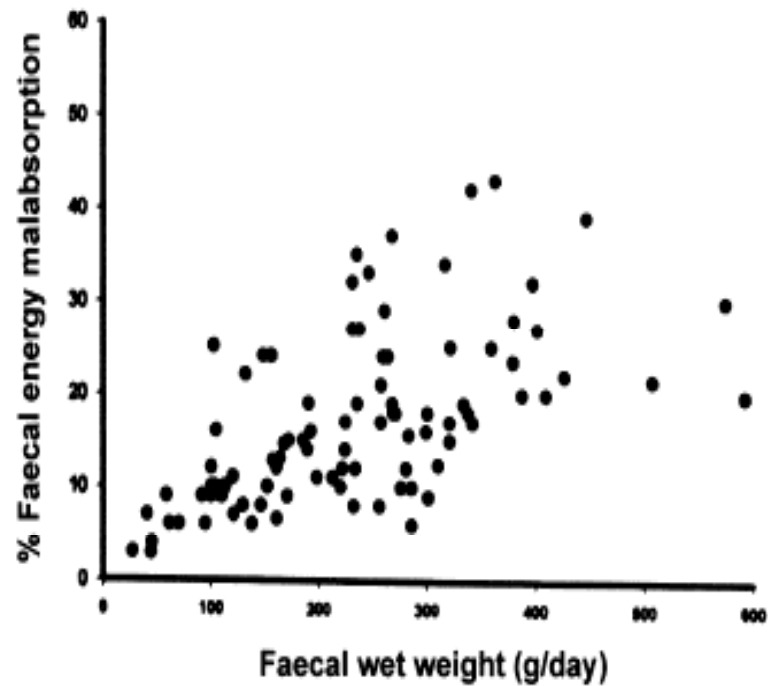
en > 3 años: 95-98%

- **RECOMENDACIÓN: de elección para valorar la respuesta al tratamiento enzimático.**

Peso MF, Grasa Fecal y CA en Pacientes con Tratamiento Enzimático



$$\text{Faecal energy (kcal/day)} = 50.4 + 1.66 \times \text{faecal wet weight (g/day)}$$



Uses and abuses of enzyme therapy in cystic fibrosis. P Durie, D Kalnins, and L Ellis. J R Soc Med. 1998; 91(Suppl 34): 2–13

PIP Score*

Score de Prevalencia de Insuf Pancreática

PIP score = Total de pacientes IP/ Total de pacientes IP+SP

Homocigota o heterocigota con al menos una mutación severa .

(F508del, G551D o mutación de Clase I)

* Do common in silico tools predict the clinical consequences of amino-acid substitutions in the CFTR gene? Dorfman R et al. Clin Genet 2010: 77: 464 – 473

PIP score

Mutation	Canadian Consortium for CF Genetic Studies			Mutation class
	Total PI	Total PI+PS	PIP score	
621+1G>T	96	96	1.00	Classes I - III
711+1G>T	36	36	1.00	Classes I - III
R553X	24	24	1.00	Classes I - III
I507del	34	34	1.00	Classes I - III
G542X	74	75	0.99	Classes I - III
F508del	1276	1324	0.96	Classes I - III
1717-1G>A	20	21	0.95	Classes I - III
W1282X	19	20	0.95	Classes I - III
N1303K	45	48	0.94	Classes I - III
R1162X	12	13	0.92	Classes I - III
G551D	59	67	0.88	Classes I - III
G85E	16	22	0.73	Classes I - III
A455E	18	37	0.49	Classes IV - V
2789+5G>A	6	16	0.38	Classes IV - V
R334W	1	10	0.10	Classes IV - V
3849+10kbC>T	2	22	0.09	Classes IV - V
R117H	1	25	0.04	Classes IV - V

Mutaciones
severas
PIP score > 0.25

Mutaciones
leves
PIP score < 0.25

Clase Funcional de la Mutación	Mutaciones
Clase I	G542X, R553X, W1282X, R1162X, 621-1G-T, 1078delT, 3659delC, 1717-1G-A
Clase II	F508del, 1507del, N1303X, S549N, G85E
Clase III	G551D, R560T
Clase IV	R117H, R334W, R347P
Clase V	3849+10KbC-T, 2789+5G-A, A455E

Genotipo - UFQ Santa Fe

Total de pacientes estudiados: **59**

Delta F 508 homocigota: 21 pacientes

Delta F 508 heterocigota: 17 pacientes

Otras: 10 pacientes

621+1G>T

R347P/S4X

621+1G>T/2183AA>G

R1162X/S4X

N1303K/G85E

3120+1G>A/WT

R334W/1717-1G>A

N1303K/G85E

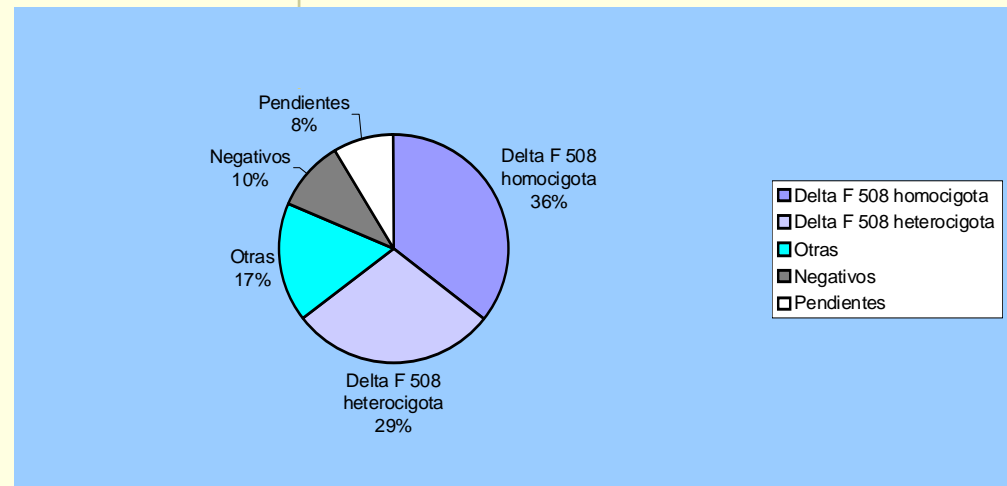
621+1G>T/G542X

C4242+13A>G (No clasif.)

R1162X/L49P (No clasif.)

Genéticos negativos : 6 ptes

Genéticos pendientes: 4 ptes



PIP Score en pacientes UFQ Santa Fe

CFTR mutation	Total PI	Total PI + PS	PIP score	CFTR mutation	Total PI	Total PI + PS	PIP score
621+1G>T	96	96	1.00	G542X	74	75	0.99
711+1G>T	36	36	1.00	F508del	1276	1324	0.96
I507del	34	34	1.00	1717-1G>A	20	21	0.95
R553X	24	24	1.00	W1282X	19	20	0.95
Q493X	11	11	1.00	N1303K	45	48	0.94
S489X	11	11	1.00	R1162X	12	13	0.92
1154insTC	10	10	1.00	Y1092X	12	13	0.92
3659delC	9	9	1.00	I148T	10	11	0.91
CFTRdele2	7	7	1.00	V520F	9	10	0.90
4016insT	7	7	1.00	G551D	59	67	0.88
E60X	7	7	1.00	L1077P	5	6	0.83
R560T	7	7	1.00	R1066C	5	6	0.83
R1158X	7	7	1.00	2184insA	9	12	0.75
3905insT	6	6	1.00	2143delT	3	4	0.75
I148T;3199del6	5	5	1.00	1161delC	3	4	0.75
2183AA>G	5	5	1.00	3120+1G>A	3	4	0.75
1898+1G>A	5	5	1.00	S549N	3	4	0.75
2347delG	4	4	1.00	G85E	16	22	0.73
Q1313X	3	3	1.00	R117C	2	3	0.67
Q220X	3	3	1.00	M1101K	19	30	0.63
2184delA	3	3	1.00	P574H	3	5	0.60
1078delT	3	3	1.00	474del13BP	1	2	0.50
L1254X	3	3	1.00	R352Q	1	2	0.50
E585X	3	3	1.00	Q1291H	1	2	0.50
3876delA	2	2	1.00	A455E	18	37	0.49
S4X	2	2	1.00	R347P	6	15	0.40
R1070Q	2	2	1.00	2789+5G>A	6	16	0.38
F508C	2	2	1.00	L206W	6	18	0.33
DEL1507	2	2	1.00	IVS8-3T	4	16	0.25
Q1411X	2	2	1.00	3272-26A>G	1	4	0.25
365-366insT	2	2	1.00	R334W	1	10	0.10
R709X	2	2	1.00	3849+10kbC>T	2	22	0.09
1138insG	2	2	1.00	P67L	1	14	0.07
CFTRdele2-4	2	2	1.00	R117H	1	25	0.04
3007delG	2	2	1.00	R347H	0	5	0.00
Q814X	2	2	1.00	G178R	0	3	0.00
394delTT	2	2	1.00	E116K	0	2	0.00
406-1G>A	2	2	1.00	875+1G>C	0	2	0.00
R75X	2	2	1.00	V232D	0	2	0.00
CFTRdel2-3	2	2	1.00	D579G	0	2	0.00
E193X	2	2	1.00	L1335P	0	2	0.00
185+1G>T	2	2	1.00				

FT y MT hermanos IP

Genético: R347P/S4X Mutación
Clase IV/ Clase I?

PIP score 0.40/ 1

ST varón 9 años IP

Genético: DF508/G85E
Mutación Clase II / Clase I

PIP score 0.96/0.73

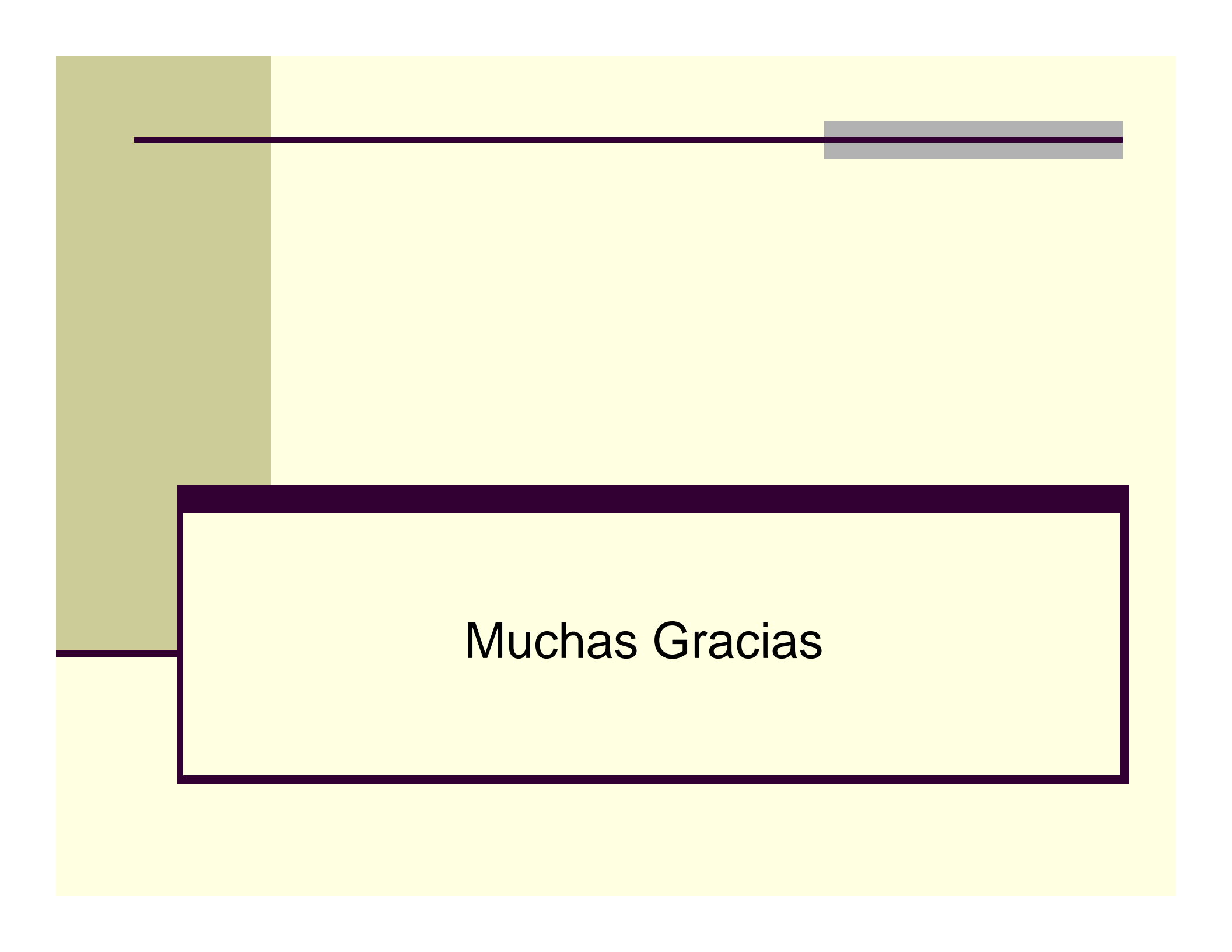
RR mujer 6 años SP Genético:

DF508/R334W Mutación
Clase II/Clase IV

PIP score 0.10

Conclusiones

- La causa más frecuente de IP en pediatría es FQ
- Los síntomas más comunes son: alteraciones del crecimiento, distensión abdominal, esteatorrea y anemia .
- EF1 baja en meconio no significa IP
- EF1 es el estándar diagnóstico de IP en FQ
- CAg de elección para valorar la respuesta al tratamiento enzimático.
- PIP score valioso para anticipar IP según genotipo. Requiere validación.



Muchas Gracias