

Slov Pediatr 2013; 20: 12-19

Prikaz primera / Case report

SHWACHMAN-DIAMONDOV SINDROM – PRIKAZ DVEH PRIMEROV

SHWACHMAN DIAMOND SYNDROME – TWO CASE REPORTS

M. Bratkovič¹, V. Rajič², M. Homan³

(1) Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

(2) Klinični oddelek za onkologijo in hematologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

(3) Klinični oddelek za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

IZVLEČEK

Shwachman-Diamondov sindrom je redka avtosomno recesivna motnja. Zanj je značilna eksokrina insuficienca trebušne slinavke, moteno delovanje kostnega mozga, nagnjenost k razvoju mielodisplastičnega sindroma in hematoloških malignomov ter kostne nepravilnosti. Prizadeti so lahko tudi drugi organi, npr. jetra, zobje, srce in koža. Otroci imajo lahko učne težave in motnje v duševnem razvoju. Po naših podatkih živita v Sloveniji dva otroka s Shwachman-Diamondovim sindromom. Primera smo opisali v našem prispevku.

Ključne besede: Shwachman-Diamondov sindrom, eksokrina insuficienca trebušne slinavke, nevtropenija, mielodisplastični sindrom.

ABSTRACT

Shwachman Diamond syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by exocrine pancreatic insufficiency, bone marrow dysfunction, predisposition to myelodysplastic syndrome and haematological malignancies and skeletal abnormalities. Additional organs can be affected, such as the liver, teeth, heart and skin. Children may have learning difficulties and impaired psychological development. The two children with Shwachman Diamond syndrome currently being treated in Slovenia are described in this article.

Key words: Shwachman Diamond syndrome, exocrine pancreatic insufficiency, neutropenia, myelodysplastic syndrome.

UVOD

Skupini zdravnikov pod vodstvom H. Shwachmana in L. K. Diamonda ter M. Bodiana sta leta 1964 prvič opisali sindrom, ki se kaže z motnjami v eksokrinem delovanju trebušne slinavke in kostnega mozga ter s pogosto pridruženimi kostnimi nepravilnostmi (1, 2). Shwachman-Diamondov sindrom (SDS) je redka avtosomno recesivna motnja (OMIM #260400). Zanj so značilne motnje v eksokrinem delovanju trebušne slinavke in kostnega mozga, nepravilnosti okostja, nizka rast ter večje tveganje za pojav mielodisplastičnega sindroma (MDS) in akutne mieloične levkemije (AML). Prizadeti so lahko tudi številni drugi organi, npr. jetra, srce, ledvice, zobje in koža. Pri majhnih otrocih so pogosto povišane vrednosti jetrnih transaminaz in tipno ali ultrazvočno povečana jetra. Redko ugotavljamo tudi anatomske nepravilnosti sečil in motnje v delovanju ledvic. Krčljivost levega srčnega prekata je lahko blago oslABLJena. Otroci so nagnjeni k nastanku zobne gnilobe. Na koži se lahko pojavi izpuščaj (3, 5). Otroci imajo lahko kognitivne in vedenjske težave (4). SDS je za cistično fibrozo drugi najpogostejši dedni vzrok motenj v eksokrinem delovanju trebušne slinavke, natančne incidence bolezni pa še ne poznamo.

Leta 2003 so na 7. kromosomu odkrili gen *SBDS* in ga poimenovali po H. Shwachmanu, M. Bodianu in L. K. Diamondu. Gen kodira beljakovino z 250 aminokisljinami, ki opravlja za zdaj še neznano funkcijo. Beljakovina naj bi igrala pomembno vlogo pri dozorevanju ribosomov. Vseh mutacij gena *SBDS* še ne poznamo, zato so genetski testi le v pomoč pri diagnosticiranju bolezni (6, 7). Bolniki s tipično klinično sliko, pri kateri mutacije še ne znamo določiti, imajo praviloma težjo obliko hematološke bolezni in blažjo insuficienco trebušne slinavke (8).

Klinična slika bolezni je zelo heterogena in se spreminja s starostjo. Novorojenčki imajo nižjo porodno težo in dolžino. Prisotnih je le malo simptomov in znakov, ki jih ugotavljamo kasneje (9). Pri dojenčku in malčku so v ospredju znaki malabsorpcije, distrofije in nizke rasti. Značilne so ponavljajoče se in tež-

ko potekajoče bakterijske okužbe (vnetje srednjega ušesa, pljučnica, abscesi, osteomielitis, sepsa). Med izvidi izstopa nevtropenija, lahko pa je prisotna tudi pancitopenija (5). Redkeje se bolezen pokaže šele v drugem desetletju ali kasneje (10,11).

PRIKAZ PRIMEROV

Primer 1

Na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko Pediatrične klinike smo na nadaljnje diagnosticiranje okvare jeter in slabšega pridobivanja telesne teže sprejeli 20-mesečno deklico.

V družini ne navajajo bolezni jeter, prebavil in hematoloških bolezni. Deklica je bila rojena po materini prvi nosečnosti. V 20. tednu nosečnosti so z UZ ugotovili zastoj rasti ploda. Porod je nastopil tri dni pred izračunanim rokom. Ob rojstvu je deklica tehtala 2470 gramov (5.–10. percentil), dolga je bila 48 centimetrov (10.–25. percentil). Blato je odvajala 5- do 6-krat dnevno. Bilo je mehkejše konsistence, obilno in z občasno vidnimi maščobnimi kapljicami. Do sprejema je trikrat prebolela akutno vnetje srednjega ušesa, razvil se je tudi ognojek v levi pazduhi.

V regionalni bolnišnici so jo pri starosti treh mesecev obravnavali zaradi nezadostnega pridobivanja telesne teže in bledice. Ugotovili so slabokrvnost (Hb 54 g/l, MCV 97 fl), zato je prejela je transfuzijo koncentriranih eritocitov. Poleg slabokrvnosti so ugotovili tudi nevtropenijo in povišane vrednosti jeternih transaminaz. Izključili so okužbo s hepatotropnimi virusi. Vrednosti alfa 1-antitripsina, bakra v plazmi, LDH, folne kisline in vitamina B12 so bile v mejah normalnih vrednosti, Coombsov test je bil negativen.

Štiri mesece kasneje so jo sprejeli na Infekcijski kliniki zaradi slabokrvnosti in okvare jeter. Zaradi podaljšanih časov strjevanja krvi je prejela vitamin K. Še vedno je bila prisotna nevtropenija. Protitelesa proti jedrnim antigenom so bila negativna. Ultrazvočna preiskava trebuha ni pokazala odstopanj.

Napravili so tudi igelno biopsijo jeter, ki je pokazala maščobno in fibrozno spremenjeno strukturo jetrnega parenhima.

Zaradi možnosti presnovne okvare jeter so deklico sprejeli na Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni Pediatrične klinike. S preiskavami so izključili presnovne bolezni.

Ob sprejemu na gastroenterološki oddelek je – pri starosti 20 mesecev – tehtala 8750 gramov (600 gramov pod 3. percentilom), v višino je merila 76 centimetrov (2 cm pod 3. percentilom). Koža stegen in podlaktov je bila suha in hrapava, prsni koš je bil ožji in prominenten. Tipen je bil rob jeter dva centimetra po desnim rebrnim lokom. Sicer klinični status ni odstopal od normalnega.

V hemogramu z diferencialno krvno sliko je bila prisotna nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev $600\text{--}900/\text{mm}^3$), slabokrvnost (Hb $94\text{--}110\text{ g/l}$, MCV $86\text{--}88\text{ fl}$) in trombocitopenija (število trombocitov $72\text{--}149 \times 10^9/\text{l}$).

Zaradi podatka o pogostem in obilnem odvajanju mastnega in smrdečega blata smo opravili preiskave, s katerimi smo želeli dokazati slabše delovanje trebušne slinavke. Pregled blata na prebavljivost je pokazal prisotnost maščob. Vrednosti amilaze in lipaze v serumu sta bili znižani, z 72-urnim merjenjem maščob v blatu pa smo potrdili steatorejo. Vrednost pankreatične elastaze v blatu je bila znižana, znižane pa so bile tudi vrednosti v maščobah topnih vitaminov. Na podlagi normalnih izvidov iontoforeze smo izključili prisotnost cistične fibroze.

Povišane so bile vrednosti jetrnih transaminaz (AST $2,76\text{ }\mu\text{kat/l}$, ALT $3,22\text{ }\mu\text{kat/l}$, γGT $0,62\text{ }\mu\text{kat/l}$) ob sicer ohranjeni funkciji jeter.

Zaradi možnosti SDS smo opravili rentgensko slikanje okostja in ugotovili primerno skeletno starost in razširjeno stegenico v distalnem delu.

Z aspiracijsko biopsijo kostnega mozga smo ugotovili hipoplastičnost kostnega mozga brez obročastih sideroblastov in brez izrazite vakuolizacije ter brez značilnosti za Pearsonov sindrom (Slika 1).

Klinični sum na SDS smo potrdili z molekularnogenetsko analizo krvi, ki je pokazala mutaciji c.183-184TA>CT in c.258+2T>C v genu SBDS na

kromosomu 7q11.21.

Ob nadomeščanju encimov trebušne slinavke ter v maščobah topnih vitaminov, zdravljenju z ursodeoksiholno kislino in uživanju hiperkaloričnih prehranskih dodatkov je deklica pričela pridobivati telesno težo. Telesna višina se je izboljšala le delno, zato smo pri starosti pet let uvedli zdravljenje z rastnim hormonom. Dekličina višina in teža sta na 10.–25. percentilni krivulji za starost.

Zaradi vročinskega stanja ob zmerni nevtropeniji so deklico večkrat obravnavali v regionalni bolnišnici. Prebolela je bronhopnevmonijo, bronhiolitis, povzročen z respiratornim sincicijskim virusom, težko obliko aftoznega stomatitisa zaradi okužbe z virusom herpes simpleks in pandemsko gripo. Odstranili so ji žrelnico. Zaradi pogostih težkih oblik streptokokne angine načrtujejo tudi odstranitev nebnic.

Bolnica prihaja na redne preglede v gastroenterološko ambulanto vsakih šest mesecev. V kontrolnih izvidih krvne slike vztrajajo levkopenija z zmerno nevtropenijo, zmerna trombocitopenija in blaga makrocitna anemija.

Redno hodi na preglede k zobozdravniku in dermatologu, ki jo obravnava zaradi luskavice.

Primer 2

Na Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko Pediatrične klinike smo zaradi suma na malabsorpcijo sprejeli triletnega dečka.

Rodil se je po materini prvi nosečnosti, spočet s postopkom umetne oploditve (IVF). Rodil se je ob roku in ob rojstvu tehtal 2530 gramov (5. percentil), v dolžino pa meril 49 centimetrov (25. percentila). Ugotovili so palatoshizo, ki so jo operirali pri starosti treh let, ter levostransko atrezijo nosnih školjk, kar obravnava otorinolaringolog.

Pri starosti nekaj mesecev je zbolel za atopičnim dermatitisom. Potrdili so alergijo na beljakovine kravjega mleka in jajca, ki pa je sčasoma izzvenela. Kasneje je postal preobčutljiv na številne inhalacijske alergene in arašide, zato redno obiskuje alergološko ambulanto.

Pogosto je preboleval vnetja srednjega ušesa in vročinska stanja z znaki okužbe zgornjih in spodnjih dihal.

Med prebolevanjem obojestranskega otitisa so pri starosti dveh let ugotovili povišane vrednosti jetrnih encimov. V regionalni bolnišnici so izključili okužbo s hepatotropnimi virusi.

Večkrat je tožil za bolečinami v trebuhu, imel je slabši tek, starši pa so občasno opazali sluzavo blato.

Ob sprejemu na Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko Pediatrične klinike sta bili telesna teža in višina primerni za starost. V somatskem statusu ni bilo odstopanj od normalnega stanja. Izvidi opravljenih preiskav so pokazali zvišane vrednosti jetrnih encimov in pozitivno serologijo na celiakijo. Uvedli so brezglutensko dieto, čeprav s histološkim pregledom sluznice dvanajstnika glutenske enteropatije niso potrdili. Ob uvedbi diete je blato postalo normalne konsistence, vrednosti jetrnih transaminaz pa se niso normalizirale. Ultrazvočna preiskava trebuha je pokazala bolj ehogeno trebušno slinavko. Vzroka za okvaro jeter z dodatnimi preiskavami niso našli. Izključili so avtoimunsko bolezen jeter, presnovne bolezni in cistično fibrozo.

Povišano vrednost lipaze so prvič zabeležili pri starosti šest let in pol. Vrednosti jetrnih encimov

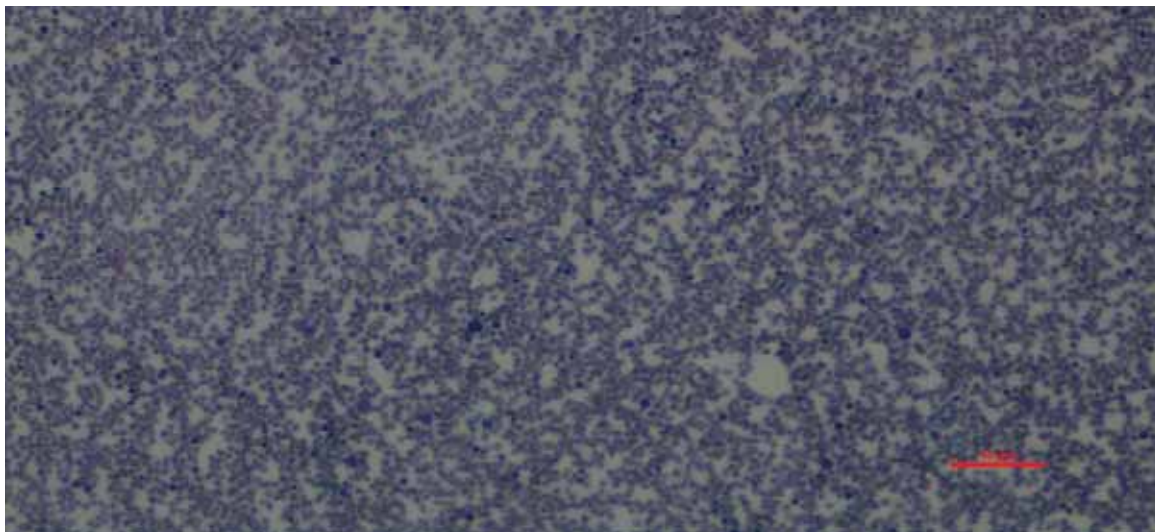
so bile še vedno nekoliko povišane. Opravljena magnetnoresonančna holangiopankreatografija je pokazala spremembe pankreatičnih vodov, ki so značilne za kronični pankreatitis. Steatoreje v blatu niso dokazali.

Zaradi blage mikrocitne anemije je pri starosti tri leta in pol začel prejemati pripravke železa. Vrednosti hemoglobina so se normalizirale.

V krvnih izvidih smo opazili levkopenijo z najnižjo vrednostjo levkocitov $2,8 \times 10^9/l$ in trombocitopenijo z najnižjim številom trombocitov $111 \times 10^9/l$. Nevtropenija je bila večinoma zmerna, le nekajkrat težka s številom nevtrofilcev manj kot $500/mm^3$. Občasno je bila prisotna tudi makrocitoza brez anemije. Vrednosti folne kisline in vitamina B12 sta bili v normalnem območju. V serumu ni bilo prisotnih protiteles proti nevtrofilcem.

Zaradi ugotovljenih sprememb v krvni sliki so dečka obravnavali tudi hemato-onkologi. Z aspiracijsko biopsijo kostnega mozga so ugotovili hipoplastični kostni mozeg z nekaterimi dismorfnimi znaki eritroin mielopoeze. Citogenetska preiskava je pokazala pojavljanje izokromosoma 7. Z analizo kromosomskih lomov so izključili Fanconijevo anemijo.

Klinični sum na SDS smo potrdili z molekularnogenetsko analizo krvi, ki je pokazala prisotnost muta-



Slika 1. Hipoplastičen kostni mozeg (povečava 1000 x).

Figure 1. Hypoplastic bone marrow (magnification 1000 x).

cij c.183-184TA>CT in c.258+2T>C v genu SBDS na kromosomu 7q11.21

Ultrazvočna preiskava je potrdila normalno funkcijo in strukturo srca.

Fant je sicer aktiven športnik in nima s prebavili povezanih težav, je primerno razvit in prehranjen, vrednosti jetrnih encimov in lipaze pa so se normalizirale. Še vedno uživa prehrano brez glutena in oreščkov. Redno prihaja na preglede v Ambulanto za hematologijo in onkologijo (na tri mesece) ter v gastroenterološko ambulanto (na 6 mesecev). V kontrolnih izvidih krvne slike vztrajata blaga levkopenija z zmerno nevtropenijo ter zmerna trombocitopenija.

RAZPRAVLJANJE

Klinični znaki SDS so zelo raznoliki. Posebno pri starejših otrocih, pri katerih je steatoreja že izzvenela, nevtropenija pa je prisotna le občasno, je diagnosticiranje bolezni zelo zahtevno (12). V pomoč so nam diagnostična merila, ki jih prikazujemo v Tabeli 1.

Pri diagnosticiranju nam pomagajo značilne spremembe na kosteh, predvsem metafizne dizostoze. Novorojenčki imajo nižjo porodno težo in dolžino glede na vrstnike. Pri dojenčku se pojavijo znaki

malabsorpcije, podhranjenost in neuspevanje ter ponavljajoče se okužbe (5, 9). Povprečna starost, pri kateri se pojavijo znaki in simptomi Schwachman-Diamondovega sindroma, je 1,5 meseca; ker je diagnosticiranje zahtevno, bolezen v povprečju prepoznamo šele pri 1. letu starosti (8).

Eksokrina insuficienca trebušne slinavke je posledica motnje v razvoju acinusov. S histološkim pregledom ugotavljamo ohranjene vode in otočke trebušne slinavke. Število acinusnih celic je zmanjšano in nadomešča jih maščobno tkivo. Večina dojenčkov ima steatorejo, delovanje trebušne slinavke pa se pri polovici bolnikov z leti izboljša. Nadomeščanje encimov in v maščobah topnih vitaminov tako ni več potrebno. Vrednosti pankreatičnih encimov ostajajo nižje, kar nam lahko pomaga pri diagnosticiranju bolezni pri starejših otrocih, ko so klinični simptomi že izzveneli (13, 14).

Nezdravljena insuficienca trebušne slinavke privede do pomanjkanja v maščobah topnih vitaminov in motenj strjevanja krvi. Zaradi podaljšanih testov strjevanja krvi je naša bolnica pri starosti 7 mesecev prejela vitamin K.

Pri našem bolniku z genetsko potrjenim SDS so bile vrednosti lipaze v serumu v nekajletnem časovnem

Tabela 1. Diagnostična merila za Shwachman-Diamondov sindrom. Prilagojeno po Hashmi et al. (8).

Table 1. Diagnostic criteria for Shwachman Diamond syndrom. Adapted according to Hashmi et al. (8).

Izpolnjeni morata biti vsaj 2 od navedenih meril.	
1.	merilo: prisotnost vsaj dveh od naštetih znakov:
a.	kronična citopenija – citopenija, ugotovljena vsaj 2-krat v obdobju vsaj 3 mesecev;
b.	zmanjšano število progenitornih celic v kostnem mozgu;
c.	trajno zvišane vrednosti hemoglobina F (izmerjene vsaj 2-krat v razmiku vsaj 3 mesecev) ob izključitvi prisotnosti hemoglobinopatij z neučinkovito eritropoezo in visokim HbF ;
d.	vztrajajoča eritrocitna makrocitoza (izmerjena vsaj 2-krat v razmiku vsaj 3 mesecev) ob izključitvi makrocitoze, ki je posledica hemolize ali prehranskih primanjkljajev.
2.	merilo: prisotnost vsaj enega od naštetih znakov:
a.	pankreatična lipomatoza, prikazana z UZ, s CT, z MRI;
b.	znižane vrednosti (glede na starost) vsaj dveh encimov trebušne slinavke (elastaza v blatu, tripsinogen v serumu, izoamilaza v serumu ali encimi v dvanajstniku po stimulacijskem testiranju);
3.	merilo: pozitivni genetski test na SDS;
4.	merilo: sorodnik v prvem kolenu s SDS.

obdobju povišane, vrednosti amilaze pa normalne, česar do sedaj v literaturi še niso opisali.

Pri dojenčkih in majhnih otrocih ugotavljamo povišane vrednosti jetrnih encimov in normalne vrednosti bilirubina, z ultrazvočno preiskavo pa povečana jetra. Histološki pregled jetrnega tkiva pokaže steatozo, lahko fibrozo in znake periportalnega ter portalnega vnetja. S starostjo se vrednosti encimov normalizirajo in jetra se popolnoma obnovijo (13, 14, 15).

Najpogostejša hematološka motnja je nevtropenija, ki je prisotna pri 98 % bolnikov (14). Občasno se pojavi pri dveh tretjinah bolnikov, pri tretjini pa je trajna in težke oblike z absolutnim številom nevtrofilnih granulocitov, ki je manjše od $500/\text{mm}^3$ krvi. Pri nevtrofilcih lahko ugotovimo moteno kemotakso (16, 17, 18). Predvsem mlajši otroci pogosto prebolevajo težje bakterijske okužbe. Trombocitopenija je v večini primerov blaga in klinično nepomembna. Anemijo ima več kot polovica bolnikov. Največkrat je blage do zmerne stopnje, eritrociti pa so večji ali normalne velikosti. Število retikulocitov ni povečano, ker je slabokrvnost posledica motenj v delovanju kostnega mozga. Vrednosti hemoglobina F so pogosto povišane.

Napoved izida bolezni je manj ugodna, če se razvija mielodisplastični sindrom (MDS) in AML. Ob kontrolnih pregledih moramo zato spremljati krvno sliko, ker je SDS dejavnik tveganja za razvoj MDS in AML. Rutinsko pregledovanje vzorcev kostnega mozga ob rednih kontrolnih pregledih ne omogočajo nikakršnih preventivnih ali terapevtskih ukrepov, zato je po mnenju otroških hematologov in po trenutnih priporočilih dovolj rutinsko spremljanje krvne slike (19). Najpogostejša citogenetska klonska nepravilnost v vzorcu kostnega mozga je pojav izokromosoma 7(q10) in delecija 20(q11). Nepravilnosti nista vedno povezani z maligno preobrazbo (8, 20).

Najpogostejši kostni nepravilnosti sta metafizna disostoza dolgih kosti in nepravilnosti skeleta prsnega koša. Značilna znaka sta kostohondralna zadebeli-

tev in zožitev prsnega koša. Opisujejo primer hude torakalne distrofije z motenim delovanjem pljuč v neonatalnem obdobju (13). Večina kostnih sprememb je brez kliničnih simptomov. Nepravilnosti na rentgenogramu dolgih kosti se pojavijo šele po drugem letu starosti, medtem ko lahko anomalije skeleta prsnega koša opazimo že pri mlajših otrocih (13, 14, 21). Možne so deformacije hrbtenice (kifoza, skolioza, kolaps vretenc) (5).

Za sindrom je značilna nizka rast kljub normalni prehranjenosti (14). Možno je zdravljenje z rastnim hormonom ob minimalno povečanem tveganju za razvoj levkemije. Pri naši bolnici se je endokrinološki konzilij odločil za zdravljenje nizke rasti z rastnim hormonom.

Motnje v metabolizmu kosti so lahko razlog za nizko kostno gostoto, ki ni povezana s pomanjkanjem vitamina D (22).

Bolniki s SDS imajo lahko motnje v delovanju številnih drugih organov ali njihove strukturne nepravilnosti. V obširni raziskavi z 88 bolniki so pri treh otrocih ugotovili prisotnost palatoshize (razcep neba) (14). Zaradi možnosti displazije in hipoplazije zob ter zobne gnilobe priporočamo redno obiskovanje zobozdravnika (5).

Prizadetost srca je redka (23). Največkrat gre za blage motnje krčljivosti levega prekata. Srčno popuščanje se navadno pokaže šele med indukcijsko kemoterapijo pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic (24).

Opisujejo tudi malformacije sečil (13), trdovratni ekcem in ihtiozo (5). Številni otroci imajo tudi učne in vedenjske težave, vključno z motnjami pozornosti in s težavami pri nadzoruvanju čustev (4).

Pri diagnosticiranju bolezni moramo izključiti druge motnje eksokrinega delovanja trebušne slinavke (cistična fibroza, Pearsonov sindrom, Johanson-Blizzardov sindrom) in prirojene sindrome z odpovedjo kostnega mozga (Fanconijevo anemijo, Blackfan-Diamondovo anemijo, Kostmannovo kongenitalno nevtropenijo), kar smo opravili tudi pri naših bolnikih.

Pri postavitvi diagnoze si lahko pomagamo tudi z genetskim testiranjem (6, 7). Ker pa vseh mutacij gena *SBDS* še ne poznamo, z negativnim rezultatom genetskega testiranja ne moremo izključiti možnosti sindroma. Genetska analiza krvi, ki smo jo opravili pri obeh bolnikih, je potrdila prisotnost že znanih mutacij gena *SBDS*.

Otroka s potrjeno diagnozo SDS moramo obravnavati multidisciplinarno. Poleg gastroenterologa, ki skrbi za nadomeščanje pankreatičnih encimov in v maščobah topnih vitaminov ter za primerno pridobivanje telesne teže, je potrebna še obravnava v hemato-onkološki ambulanti. Hemato-onkolog redno spremlja krvno sliko, ker je SDS dejavnik tveganja za razvoj MDS in AML. Glede na trenutna priporočila in mnenja otroških hematologov je to dovolj, saj rutinski pregledi vzorcev kostnega mozga ne omogočajo nikakršnih preventivnih ali terapevtskih ukrepov (19). Bolnika z vročinskim stanjem ob prisotni nevtropeniji moramo ustrezno obravnavati po načelih, ki veljajo za bolnike s febrilno nevtropenijo.

Priporočamo psihološko testiranje in pomoč ob ugotovljenih težavah.

Če so prisotne simptomatske kostne nepravilnosti, otrok potrebuje obravnavo pri ortopedu in po njegovi presoji tudi kirurško korekcijo.

ZAKLJUČEK

SDS je redka avtosomno recesivna bolezen, ki se kaže predvsem z motnjami v delovanju trebušne slinavke in kostnega mozga. Klinična slika bolezni je zelo pestra in se s starostjo spreminja. Neugoden potek bolezni nakazuje razvoj mielodisplastičnega sindroma in akutne mieloične levkemije.

V prispevku smo opisali dva primera bolezni, ki sta v Sloveniji za zdaj edina prepoznana primera SDS v otroškem obdobju. Oba bolnika redno obravnavajo pediatri subspecialisti na Pediatrični kliniki v Ljubljani.

LITERATURA

1. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr* 1964; 65:645-63.
2. Bodian M, Sheldon W, Lightwood R. Congenital hypoplasia of the exocrine pancreas. *Acta Paediatr* 1964; 53: 282-93.
3. Liu JM, Lipton JM, Mani S. Sixth international congress on Shwachman-Diamond syndrome: from patients to genes and back. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1242: 26-39.
4. Kerr EN, Ellis L, Dupuis A, Rommens JM, Durie PR. The behavioral phenotype of school-age children with Shwachman Diamond syndrome indicates neurocognitive dysfunction with loss of Shwachman-Bodian-Diamond syndrome gene function. *J Pediatr* 2010; 156: 433-38.
5. Hall GW, Dale P, Dodge JA. Shwachman-Diamond syndrome:UK perspective. *Arch Dis Child* 2006; 91:521-24.
6. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in *SBDS* are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 97-101.
7. Woloszynek JR, Rothbaum RJ, Rawls AS, Minx PJ, Wilson RK, Mason PJ, et al. Mutations of the *SBDS* gene are present in most patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Blood* 2004; 104: 3588-90.
8. Hashmi SK, Allen C, Klaassen R, Fernandez CV, Yanofsky R, Shereck E, et al. Comparative analysis of Shwachman-Diamond syndrome to other inherited bone marrow failure syndromes and genotype-phenotype correlation. *Clin Genet* 2011; 79: 448-58.
9. Cipolli M, D Orazio C, Delmarco A, et al. Shwachman' s syndrome: pathomorphosis and long-term outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 265-72.
10. Hislop WS, Hayes PC, Boyd EJ. Late presentation of Shwachman' s Syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71:677-79.
11. MacMaster SA, Cummings TM. Computed tomography and ultrasonography findings for an

- adult with Shwachman syndrome and pancreatic lipomatosis. *Can Assoc Radiol J.* 1993; 44: 301-3.
12. Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A. Shwachman-Diamond syndrome: a review of clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 233–48.
 13. Mack DR, Forstner GG, Wilschanski M, Freedman MH, Durie PR. Shwachman syndrome: exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. *Gastroenterology* 1996; 111: 1593–1602.
 14. Ginzberg H, Shin J, Ellis L et al. Shwachman syndrome: Phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. *J Pediatr* 1999; 135: 81-8.
 15. Toiviainen-Salo S, Durie PR, Numminen K, Heikkilä P, Marttinen E, Savilahti E, et al. The natural history of Shwachman-Diamond syndrome-associated liver disease from childhood to adulthood. *J Pediatr* 2009; 155: 807-11.
 16. Ruutu P, Savilahti E, Repo H, Kosunen TU. Constant defect in neutrophil locomotion but with age decreasing susceptibility to infection in Shwachman syndrome. *Clin Exp Immunol* 1984; 57: 249-55.
 17. Stepanovic V, Wessels D, Goldman FD, Geiger J, Soll DR. The chemotaxis defect of Shwachman-Diamond syndrome leukocytes. *Cell Motil Cytoskeleton.* 2004; 57: 158-74.
 18. Orelia C, Kuijpers TW. Shwachman-Diamond syndrome neutrophils have altered chemoattractant-induced F-actin polymerization and polarization characteristics. *Haematologica* 2009; 94: 409-13.
 19. Dror Y, Donadieu J, Kogelmeier J, Dodge J, Toiviainen-Salo S et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1242: 40-55.
 20. Maserati E, Minelli A, Pressato B, Valli R, Crescenzi B, Stefanelli M, et al. Shwachman syndrome as mutator phenotype responsible for myeloid dysplasia/neoplasia through karyotype instability and Chromosomes 7 and 20 anomalies. *Genes, chromosomes and cancer* 2006; 45: 375-82.
 21. Makitie O, Ellis L, Durie PR, et al. Skeletal phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in SBDS. *Clin Genet* 2004; 65: 101–12.
 22. Toiviainen-Salo S, Mayranpää MK, Durie PR, et al. Shwachman-Diamond syndrome is associated with low turnover osteoporosis. *Bone* 2007; 41: 965–72
 23. Kopel L, Gutierrez PS, Lage SG. Dilated cardiomyopathy in a case of Shwachman-Diamond syndrome. *Cardiology in the Young.* 2011; 21: 588-90.
 24. Toiviainen-Salo S, Pitkanen O, Holmstrom M, et al. Myocardial function in patients with Shwachman-Diamond syndrome: aspects to consider before stem cell transplantation. *Pediatr. Blood and Cancer* 2008; 51: 461–67.

Kontaktna oseba / Contact person:

doc. dr. Matjaž Homan, dr. med.,
Klinični oddelek za pediatrično gastroenterologijo,
hepatologijo in nutricionistiko,
Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Bohoričeva 20,
SI-1000 Ljubljana

Prispelo / Received: 24.12.2012

Sprejeto / Accepted: 19.2.2013