

Shwachman–Diamond sindromas: klinikinis ir molekulinis charakterizavimas

Indrė Urbaitė¹, Monika Kapitančukė², Natalija Basalykė³, Eglė Preikšaitienė⁴

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University, Faculty of Medicine

² Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Vaikų ligų klinika

Clinic of Children's Diseases, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University

³ VŠĮ Antakalnio poliklinika

Antakalnis Outpatient Clinic

⁴ Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra

Department of Human and Medical Genetics, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University

El. paštas: urbaitee55@gmail.com

Santrauka

Įvadas. Shwachman–Diamond sindromas (SDS) yra retas autosominio recesyvaus paveldėjimo daugiasistemis sutrikimas, kuriam būdinga klinikinė triada – kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas, kaulų čiulpų (KČ) disfunkcija ir griaučių sistemos anomalijos. Šio sindromo diagnostika kelia iššūkių kasdienėje praktikoje dėl fenotipinės įvairovės ir reto paplitimo, todėl svarbu gerinti sampratą apie SDS klinikinę raišką. Šio straipsnio tikslas – pristatyti du klinikinius SDS atvejus, atlikti literatūros analizę ir apibendrinti SDS klinikinius aspektus bei molekulinę charakteristiką.

Darbo metodai. Atlikta dviejų asmenų, kuriems patvirtintas SDS, klinikinė analizė ir literatūros apžvalga, naudojantis PubMed duomenų baze. Paieškai naudoti šie reikšminiai žodžiai ir junginiai: Shwachman–Diamond sindromas (Shwachman–Diamond syndrome) ir SBDS genas (SBDS gene).

ĮVADAS

Shwachman–Diamond sindromas – tai retas autosominio recesyvaus paveldėjimo daugiasistemis sutrikimas, kuriam būdinga kasos egzokrininė disfunkcija, kaulų čiulpų nepakankamumas ir griaučių sistemos anomalijos [1, 2]. Taip pat SDS siejamas su didesne mielodisplazinio sindromo (MDS) ir ūminės mieloidinės leukemijos (ŪML) išsivystymo rizika bei yra antra pagal dažnumą kasos egzokrininės

Analizuoti temą atitinkantys viso teksto moksliniai straipsniai, išleisti anglų kalba 2010–2023 metais.

Rezultatai. Pirmas tiriamasis turėjo SDS būdingą klinikinę triadą, antru atveju pagrindinis klinikinis simptomas buvo KČ disfunkcija. Nustatyti ir kiti su SDS susiję klinikiniai požymiai: limfocitų frakcijų sumažėjimas imunologiniame tyrime, KČ hipoplazija, hipotirozė (subklinikinė), regos pokyčiai, odos pažeidimas, dantų pažeidimas, splenomegalija, mokymosi sunkumai (skaičiavimo srityje). Diagnozė abiem tiriamiesiems patvirtinta genetiniais tyrimais. Taip pat atlikta šio genetinio sindromo literatūros analizė siekiant išsiaiškinti epidemiologiją, genetines priežastis, patogenezės molekulinis mechanizmus, klinikinius požymius, diagnostiką ir gydymo principus. Pagrindinė SDS priežastis yra bialeliniai patogeniniai variantai SBDS gene, kuris koduoja daugiafunkčią SBDS baltymą. Šis sindromas dažniausiai pasireiškia egzokrininiu kasos ir kaulų čiulpų nepakankamumu bei griaučių anomalijomis. Galima ir kita simptomatika, kaip virškinimo, endokrininės sistemos pažeidimas, neurokognityvinis sutrikimas, tačiau šie požymiai pasireiškia rečiau. Diagnozė nustatoma remiantis būdingais klinikiniais simptomais ir molekulinio genetinio ištyrimu. Pacientams rekomenduojama daugiadisciplinės komandos priežiūra ir simptominis gydymas, atsižvelgiant į esamus klinikinius požymius.

Išvados. SDS yra retas genetinis sutrikimas. Dažniausiai nustatoma klinikinė išraiška – kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas, kaulų čiulpų disfunkcija ir griaučių anomalijos. Diagnozei nustatyti reikšmingi ir genetiniai tyrimai, todėl įtarus SDS svarbu pacientą siųsti pas atitinkamos srities klinikinius specialistus bei konsultuoti genetikui.

Reikšminiai žodžiai: ribosomopatija, SBDS baltymas, SBDS genas, Shwachman–Diamond sindromas.

funkcijos nepakankamumo priežastis po cistinės fibrozės vaikų amžiuje [1, 3].

Literatūros duomenimis, SDS dažnis bendroje populiacijoje siekia 1 : 75 000, Lietuvoje šio sindromo paplitimas nežinomas. Manoma, kad tikrąjį ligos dažnį sunku įvertinti dėl galimai nepakankamos diagnostikos [4]. Šis sindromas paprastai pasireiškia kūdikystėje arba ankstyvoje vaikystėje [5]. Vyrai serga dažiau nei moterys, santykiu 1,7 : 1 [1]. Diagnozės nustatymą ir gydymą sunkina ligos retumas ir fenotipinė įvairovė.

Pristatome du kliniškinis SDS atvejus ir literatūros apžvalgą, siekiami apibendrinti šio genetinio sindromo kliniškinis aspektus bei molekulinės charakteristikos.

PIRMAS KLINIKINIS ATVEJIS

Nuo gimimo berniukui kartojo bakterinės infekcijos, gydyta antibiotikų kursais – diagnozuota įgimta infekcija, 2 mėnesių amžiuje sepsis, nuo 1 metų besikartojantys pūlingi limfadenitai ir odos pūliniai. Nuo kūdikystės konsultuotas vaikų alergologo dėl atopinio dermatito. Nuo 2 metų amžiaus bendrame kraujotyrimo (BKT) nustatyta išliekanti leukopenija, įvairaus sunkumo neutropenija be kitų kraujodaros šakų pažeidimo. Kai berniukas buvo ketverių metų amžiaus, dėl žemo ūgio (<3 procentilis) tirtas vaikų endokrinologo, atliktas augimo hormono stimuliacijos mėginys su klonidinu, nustatyta normali augimo hormono stimuliuota sekrecija. Būdamas penkerių metų amžiaus, dėl minėtų pakitimų BKT, taip pat splenomegalijos, atvyko vaikų onkohematologo konsultacijos. Išliekant neaiškiai kraujodaros sutrikimo priežastiai, siūstas konsultuoti gydytojui genetikui. Atliktas su citopenijomis, onkohematologinėmis ligomis ir imunodeficitais siejamų genų naujos kartos sekoskaitos tyrimas (NKS). Nustatyti *SBDS* geno patogenetiniai variantai NM_016038.4:c.258+2T>C, rs113993993 ir NM_016038.4:c.183_184delinsCT, NP_057122.2:p.(Lys62Ter) sudėtinėje heterozigotinėje būklėje. *SBDS* genas siejamas su *Shwachman–Diamond* sindromu.

Šešerių metų amžiuje patvirtinus SDS testas kliniškinis ištyrimas ir pradėta daugiadisciplinė paciento priežiūra. Kaulų čiulpų trepanobiopate nustatyta nežymi hipoplazija pagal amžių. Kitas kraujodaros ligas, kaip MDS ir ŪML, patvirtinančių duomenų nepakako. Imunologiniu tyrimu nustatytas sumažėjęs kelių frakcijų limfocitų kiekis – B limfocitų, T helperių/induktorių, naivių T helperių ir naivių T citotoksinių limfocitų. Diagnozuota geležies stoka be anemijos, dėl to skirti geriamieji geležies preparatai. Pilvo ultragarsiniu tyrimu nustatytas kasos audinio padidėjusi echogeniškumą, berniukas konsultuotas vaikų gastroenterologo. Įtariant kasos egzokrininės funkcijos sutrikimą, skirta kasos fermentų pakaitinė terapija. Atlikus papildomus tyrimus endokrininei sistemai įvertinti (skydliaukės hormonų, kortizolio, glikemijos) – patologinių pakitimų nerasta. Gydytojo ortopedo ištyrimo duomenimis, be žemo ūgio, kitų griaučių sistemos pažeidimų nenustatyta. Vaikų oftalmologo diagnozuota toliaregystė. Išliekant mažam svoriui, konsultuotas dietologo, sudarytos mitybos rekomendacijos. Paciento dauguma dantų pažeisti ėduonies, taikyta dantų sanacija. Prieš didelės apimties procedūrą dėl sunkios neutropenijos skirta antibakterinė profilaktika ir į poodį leistas granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius (G-CSF) filgrastimas. Neurokognityvinį ištyrimą numatoma atlikti prieš einant į mokyklos pirmą klasę. Kitų pažeidimų nenustatyta, pacientas toliau stebimas daugiadisciplinės komandos pagal SDS rekomendacijas.

ANTRAS KLINIKINIS ATVEJIS

Nuo kūdikystės mergaitei kartojo stomatitas, bakterinės kvėpavimo takų infekcijos ir pūlingas limfadenitas, buvo

skiriami antibakterinio gydymo kursai. BKT nustatyta leukopenija, įvairaus sunkumo neutropenija be kitų kraujodaros šakų pažeidimo, pradėta stebėti vaikų onkohematologo. Taip pat nuo ankstyvos vaikystės konsultuota vaikų alergologo dėl alerginio rinito, bronchinės astmos ir atopinio dermatito. Kai mergaitė buvo 7 metų amžiaus, atlikta antikūnų prieš I, II klasės žmogaus leukocitų antigeną (ŽLA), nustatytas teigiamas HNA-2, -3B, todėl įtarta autoimuninės kilmės neutropenija. Vienuolikos metų amžiaus konsultuota gydytojo genetiko, atliktas su cikline neutropenija siejamų genų NKS tyrimas – pakitimų nenustatyta. Kai buvo 14 metų, atlikta pakartotinė analizė dėl įgimtų neutropenijų – nustatyti *SBDS* geno patogeniniai variantai NM_016038.4:c.258+2T>C, rs113993993 ir NM_016038.4:c.183_184delinsCT, NP_057122.2:p.(Lys62Ter) sudėtinės heterozigotinės būklės.

Pacientė prižiūrima daugiadisciplinės komandos. Kaulų čiulpų trepanobiopate – panhipoplazija (pagal amžių) su architektūros pokyčiais, eritroidine hiperplazija, granulopozės depresija, neovaskuliarizacija. Pakitimai rodo KČ nepakankamumo sindromą. Duomenų spręsti dėl MDS ar ŪML nepakanka. Imunologiniu tyrimu nustatytas kelių limfocitų frakcijų sutrikimas – šiek tiek sumažėję natūralių kilių, naivių T citotoksinių, naivių T helperių kiekiai, limfocitų blasttransformacija į PHA ir PWM. Augimo sutrikimo nepastebima, mergaitė vidutinio ūgio ir pakankamo svorio. Konsultuota vaikų gastroenterologo – duomenų egzokrininiam kasos pažeidimui diagnozuoti nepakanka. Stebima vaikų endokrinologo dėl subklinikinės hipotirozės. Konsultuota vaikų ortopedo, griaučių sistemos patologijos nenustatyta. Gydytojo oftalmologo diagnozuota trumparegystė. Kaulų mineralinio tankio tyrimas (DEXA) – be osteoporozės požymių. Neurokognityvinis įvertinimas – bendras IQ atitinka vidutinį gebėjimų lygį, skaičiavimo ir skaitmeniniai įgūdžiai vertintini kaip mergaitės sunkumas. Gydyta odontologo dėl dantų ėduonies. Kitų vidaus organų pažeidimų nenustatyta. Planuojama tolimesnė daugiadisciplinė priežiūra ir stebėjimas pagal SDS rekomendacijas.

LITERATŪROS APŽVALGA

1. Molekulinė charakteristika

1.1 *SBDS* genas

SDS priežastis 90 % atvejų yra bialeliniai patogeniniai variantai *SBDS* gene, esančiame 7q11.21 chromosominėje srityje [4]. *SBDS* genas koduoja daugiafunkciją, iš 250 aminorūgščių sudarytą *SBDS* baltymą [6], kurio raiška vyksta įvairiuose organuose, ypač metaboliškai aktyviuose (kaulų čiulpuose, kasoje, kepenyse, smegenyse) [1, 6]. Tiksliai *SBDS* baltymo funkcija nežinoma [1]. Manoma, kad *SBDS* baltymas svarbus ribosomų biogenezei, mikrotubulių stabilizavimui, aktino polimerizacijai, DNR replikacijai ir reparacijai, ląstelių proliferacijai, telomerų apsaugai, kaulų čiulpų stromos mikroaplinkos palaikymui [4, 3]. Todėl SDS priskiriamas ribosomopatijoms – įgimties sutrikimams, atsirandantiems dėl ribosomų susiformavimo ar funkcijos sutrikimų [7, 8]. *SBDS* baltymas ypač svarbus galutiniame ribosomų brendimo etape, formuojantis funkciškai

aktyvioms 80S ribosomoms. Didžiojo 60S ribosomų subvieneto susijungimą su mažuoju 40S subvienetu blokuoja eIF6 (angl. *Eucaryotic Initiation Factor 6*) [4]. *SBDS* sąveikaujant su EFL1 (angl. *Elongation Factor Like GTPase 1*) eIF6 baltymas atskiriamas nuo 60S subvieneto pirmtako, todėl mažasis ir didysis subvienetai gali susijungti bei suformuoti funkcionuojančią 80S ribosomą [2, 4]. Ieškoma tikslesnių molekulinį mechanizmų, siejančių *SBDS* geno patogeninius variantus su SDS patogeneze [9]. Išlieka neaišku, kodėl ribosomopatijos, susijusios su beveik visose ląstelėse randamų organelių ribosomų sutrikimu, pasižymi specifinių audinių pažeidimu. Taip pat bandoma išsiaiškinti, kodėl iš pradžių pasireiškia vystymosi sutrikimai, susiję su ląstelių apoptoze ir hipoproliferacija, o gyvenimo eigoje didėja onkologinių ligų, siejamų su ląstelių atsparumu mirčiai ir hiperproliferacija, rizika [8]. Svarbu geriau suprasti SDS patologiją, kad būtų galima sukurti veiksmingą gydymą [9].

1.2 *SRP54*, *DNAJC21* ir *EFL1* genai

SRP54, *DNAJC21* ir *EFL1* genų patogeniniai variantai taip pat gali sukelti SDS būdingą kliniką [6, 10]. Q. K. Tan ir kt. aprašė homozigotinį *EFL1* *missense* patogeninį variantą (c.379 A > G; p.Thr127Ala) turinčią 14 metų mergaitę, kuriai pasireiškė į SDS panašūs klinikiniai požymiai: spondilometafizės displazija, trombocitopenija, augimo sutrikimas, kepenų fibrozė, skoliozė, mokymosi sunkumai [11]. *SRP54*, *DNAJC21* ir *EFL1* genų koduojami baltymai dalyvauja ribosomų biogenezeje, todėl patogeniniai variantai sukelia ribosomų struktūros ar funkcijos pokyčius [3, 6]. Su *EFL1*, *DNAJC21* genais siejamų ligų paveldėjimas autosominis recesyvus, o su *SRP54* genu – autosominis dominantinis [12].

1.3 *Pseudogenas SBDSP*

Nuo *SBDS* geno 5,8 Mb distaliau chromosomoje yra pseudogenas *SBDSP*. Pseudogeno DNR seka 97 % sutampa su *SBDS* geno seka, tačiau jame yra pokyčių, sutrikdančių kodavimo potencialą. Pseudogenas dėl didelio homologiškumo *SBDS* genui kelia genomo analizės iššūkių [2].

1.4 Patogeniniai variantai

SBDS genas sudarytas iš penkių egzonų. Šiuo metu literatūroje aprašyta daugiau nei 40 *SBDS* geno patogeninių variantų [6]. Dauguma sergančių SDS asmenų turi vieną iš dviejų patogeninių *SBDS* variantų 2 egzone: c.183_184delinsCT, c.258+2T>C arba c.183_184delinsCT ir c.258+2T>C derinį [3, 4, 7, 13]. Šie patogeniniai variantai atsiranda dėl genų konversijos tarp *SBDS* geno ir jo pseudogeno *SBDSP* [4]. Apie 10 % patogeninių variantų pasireiškia *de novo* [7]. Dėl c.183_184delinsCT *nonsense* varianto susidaro baigmės kodonas (Lys62Ter) ir *SBDS* baltymo sintezė nutrūksta [7, 13]. Manoma, kad šio patogeninio varianto homozigotinė forma ir visiškas *SBDS* baltymo praradimas yra nesuderinama su gyvybe [4, 7, 13]. Dėl c.258+2T>C *splice site* patogeninio varianto sumažėja sintetinamo *SBDS* baltymo kiekis [13]. Koreliacijų tarp genotipo ir fenotipo nepastebėta [3, 13].

2. Klinikinė charakteristika

SDS dažniausiai pasireiškia klasikine klinikine triada – kasos egzokrininės funkcijos sutrikimu, kaulų čiulpų nepakankamumu ir griaučių anomalijomis [1, 13]. Rečiau, tačiau galimi ir kitų organų ar organų sistemų sutrikimai [10, 13–15].

2.1 Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas

Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas yra vienas iš pagrindinių SDS diagnostikos kriterijų [5, 12, 15]. Jo raiška varijuoja nuo besimptomės formos iki sunkios malabsorbcijos ir dėl to augimo sutrikimo. Taip pat galimas lėtinis viduriavimas, sumažėjęs kasos fermentų kiekis kraujyje (izoamilazės, tripsinogeno), dispepsija, steatorėja, riebaluose tirpių vitaminų trūkumas (D, E, K, A). Vaizdiniuose tyrimuose matomas kasos audinio suriebėjimas, mažesnis pagal amžių kasos dydis [1, 6, 12]. Daugumai simptomai pasireiškia pirmaisiais gyvenimo metais, dažnai per pirmuosius 6 mėnesius, ir lengvėja vyresniame amžiuje [3, 14].

M. Alshammari ir kt. aprašytu klinikiniu atveju vieningas požymis, leidęs įtarti SDS, buvo kasos audinio lipomatozė, kliniškai pasireiškusi meteorizmu, steatorėja ir kelis mėnesius besitęsiančia diarėja. Autorių teigimu, SDS yra reta liga, tačiau turėtų būti viena iš diferencinės diagnostikos priežasčių, nustatant vaikų neaiškos kilmės lėtinio viduriavimo etiologiją [5]. Kasos egzokrininės funkcijos sutrikimas nėra privalomas diagnozei patvirtinti, J. R. Andolina ir kt. aprašo du pacientus, kurie neturėjo šio sutrikimo [13].

2.2 Kaulų čiulpų nepakankamumas

Sergantiems SDS būdingi hematologiniai sutrikimai – citopenija, KČ ląstelingumo sumažėjimas ir riebalų infiltracija, padidėjusi MDS ir ŪML išsivystymo rizika. Neutropenija pasireiškia 88–100 % pacientų, gali būti protarpinė ar nuolatinė, įvairaus sunkumo. Tai lemia besikartojančias infekcines ligas, dažniausiai pneumoniją, ausų uždegimą ir odos infekcijas [5, 14]. Daugumai neutropenija aptinkama dar prieš šio sindromo diagnozę, tačiau ji gali išsivystyti ir jau sergant [3, 14]. Anemija ir trombocitopenija nustatoma rečiau: Ginzberg ir kt. tarptautinės kohortos duomenimis, anemija pasireiškė 42 % SDS pacientų, trombocitopenija – 34 % atvejų [5]. Pancytopenija gali būti nustatoma 21 % atvejų [3]. Taip pat aptinkama duomenų apie galimą fetalinio hemoglobino kiekio padidėjimą [14].

SDS gali pasireikšti ir imuninės sistemos pažeidimu – nustatomi B ir T limfocitų defektai, natūralių kilių sumažėjimas, žemas neutrofilų chemotaksis. Todėl, nepaisant normalaus neutrofilų kiekio, infekcijų rizika šiems pacientams yra didesnė [14].

Dėl sumažėjusios *SBDS* ekspresijos stromos ląstelėse kinta kraujodaros mikroatplinka, didėja MDS ir piktybinės transformacijos rizika [14]. MDS ir ŪML išsivystymo rizika siekia 15–30 % [16] ir yra didesnė vyriškai lyčiai [13]. Literatūros duomenimis, ŪML ir sunkios infekcijos yra pagrindinės SDS pacientų mirties priežastys [6].

2.3 Griaucių sistemos anomalijos

Sergantiems SDS dažnai pastebimos griaucių sistemos anomalijos: žemas ūgis, galūnių sutrumpėjimas, krūtinės ląstos deformacijos, metafizinė displazija ar osteopenija [5, 14]. Osteoporozė taip pat yra nurodoma kaip SDS požymis [12].

Griaucių defektus galima susieti su *SBDS* geno raiškos svarba struktūrinių baltymų sintezei osteoblastuose. A. Frattini ir kt. SDS sergančių asmenų osteoblastuose nustatė sumažėjusį ar neaptinkamą *SBDS* baltymo kiekį bei mažesnę mineralizacijos pajėgumą, taip pat mažesnę pagrindinių osteoblastogenezės genų (šarminės fosfatazės, I tipo kolageno) raišką ir didesnę osteogenezės inhibitoriaus baltymo p53 kiekį. Taigi tikėtina, kad *SBDS* baltymo kiekio pokyčiai sutrikdo baltymų transliaciją osteoblastuose ir neigiamai paveikia griaucių sistemos vystymąsi [4].

2.4 Kiti virškinamojo trakto sutrikimai

Tyrimai rodo, kad sergantiems SDS būdinga ne tik kasos, bet ir kiti virškinamojo trakto pažeidimai. Pusei pacientų nustatoma hepatomegalija ir padidėjęs kepenų transaminazių kiekis [15]. Šie pokyčiai sunkina diferencinę diagnostiką, dažniausiai jie išnyksta iki 5 metų amžiaus [3, 6]. Literatūroje taip pat yra duomenų apie kepenų cirozės atvejus ir mikrocistas kepenyse [2, 14, 15]. Daliai pacientų dvylikapirštės žarnos gleivinės biopstatuose histologiškai nustatomas įvairaus laipsnio nespecifinis uždegimas. Šie rezultatai rodo, kad kai kuriems SDS pacientams simptomus gali lemti ne tik kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas, bet ir enteropatinis komponentas [3, 14]. Yra duomenų ir apie acinarinių ląstelių funkcijos sutrikimą – kraujo serume nustatoma sumažėjusi kasos ir poausinės seilių liaukos izoamilazės koncentracija [14].

2.5 Endokrininė sistema

Literatūroje nėra daug informacijos apie SDS ryšį su endokrine patologija [10, 16]. Pacientams gali pasireikšti augimo hormono trūkumas, pirmo tipo cukrinis diabetas, antinksčių nepakankamumas, hipotirozė ar įgimtas hipopituitarizmas. A. Bogusz-Wójcik retrospektyviai analizavo 19 vaikų, sergančių SDS, ir nustatė, kad 63 % iš jų turėjo vieną ar kelias endokrinopatijas – augimo hormono trūkumą, hipotirozė, įgimtą hipopituitarizmą ir pirmo tipo cukrinį diabetą [10]. K. C. Myers ir kt., atlikę retrospektyvų 43 SDS pacientų tyrimą, 25-iesiems nustatė *SBDS* geno patogeninius variantus, 18 pacientų jų nenustatė, tačiau pastarieji turėjo būdingų klinikinių požymių. Tiriamųjų amžius 1–19,7 metai. Pastovus endokrininis fenotipas nepastebėtas, tačiau bent viena endokrinopatija pasireiškė 26 % pacientų – mažas augimo hormono kiekis, glikemijos pokyčiai, padidėjęs tirotropinio hormono kiekis, sumažėjęs laisvo tiroksino ir padidėjęs folikulus stimuliuojančio hormono kiekis (po transplantacijos) [16].

2.6 Centrinė nervų sistema

Dalis SDS pacientų turi neurokognityvinių sutrikimų, tačiau trūksta didesnės imties tyrimų, kad būtų įvertintas šių sutrikimų paplitimas sergančiųjų populiacijoje [17]. Kai

kuriais atvejais SDS siejamas su struktūriniais smegenų pokyčiais, pažinimo ir elgesio sutrikimais, sunkumais sukaupiti dėmesį, intelektine negalia [1, 17]. E. N. Kerr ir kt. lygino trisdešimt dviejų 6–17 metų amžiaus SDS turinčių pacientų standartizuotų neuropsichologinių testų rezultatus su kontrolinių grupių, kurias sudarė trylika sveikų sibsų bei dvidešimt atitinkamo amžiaus ir lyties cistine fibroze sergančių vaikų. Autoriai nustatė, kad dalis SDS pacientų pasižymėjo prastesniais intelektualiais, kalbiniais, samprotavimo, vizualinės-motorinės integracijos gebėjimais, žemesniais akademiniiais pasiekimais, dėmesio sutelkimo ir elgesio problemomis. Protinės negalios kriterijus atitiko 1 iš 5 tiriamųjų [17]. S. Perobelli ir kt., lygindami devynių 9–19 metų amžiaus SDS sergančių pacientų galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos vaizdus su sveikų asmenų kontrolinės grupės tyrimo rezultatais, pastebėjo struktūrinių smegenų skirtumų. SDS pacientų abiejuose pusrutuliuose daugelyje sričių žievė buvo storesnė (kairiajame +10 %, dešiniajame +15 %) – tai galima susieti su lėtesniu šių asmenų smegenų žievės brendimu [18].

2.7 Kitų sistemų pažeidimas

Literatūroje taip pat aprašoma, kad SDS būdingi tokie burnos srities pakitimai, kaip dantų vystymosi atsilikimas, dantų ėduonis, besikartojantis stomatitas, odos pokyčiai – ichtiozė, egzema, pigmentacija, odos infekcijos. Be to, galima hipotonija, splenomegalija, regos pažeidimas, įgimtos vystymosi ydos – širdies, inkstų ir kitų sistemų [12, 15].

3. Diagnostika

Dažniausiai SDS diagnozuojamas pirmaisiais gyvenimo metais, tačiau gali būti nustatomas ir vyresniame amžiuje [14]. Šis sindromas patvirtinimas esant klasikinei klinikinei išraiškai ir (arba) molekulinio genetinio tyrimu nustačius bi-alelinius *SBDS*, *DNAJC21*, *EFL1* genų patogeninius variantus arba heterozigotinį patogeninį *SRP54* geno variantą [12].

4. Diferencinė diagnostika

Svarbu SDS diferencijuoti nuo kitų būklių, sukeliančių kasos, hematologinius ir augimo sutrikimus: cistinės fibrozės, *Pearson* sindromo, *Johanson–Blizzard* sindromo. Sergant cistine fibroze, be egzokrininės kasos disfunkcijos, būdingi ir kvėpavimo sistemos sutrikimai, teigiamas chloridų koncentracijos prakaite tyrimas. *Pearson* sindromo metu pasireiškiantys sutrikimai primena SDS būdingą triadą, tačiau kasos vaizdiniuose tyrimuose paprastai matoma fibrozė, o ne audinio suriebėjimas. Paveldimas *Johanson–Blizzard* sindromas siejamas su skydliaukės hormonų disbalansu, galvos plaukuotosios dalies odos defektais, urogenitalinėmis anomalijomis [5].

5. Gydymas

Pacientams, kuriems diagnozuotas SDS, reikalinga daugiadisciplinės specialistų komandos priežiūra – gydytojų onkohematologų, gastroenterologų, genetikų, ortopedų, endokrinologų, imunologų, odontologų, psichologų ir, jei reikia, socialinių darbuotojų [1, 12].

Pagal esamus klinikinius požymius taikomas simptominis gydymas. Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas gydomas pakaitine kasos fermentų terapija. Daugumai pacientų su laiku įvyksta savaiminis pagerėjimas – pusei pacientų pakaitinė terapija baigiama iki 4 metų amžiaus [1, 5, 14]. Kai yra riebaluose tirpių vitaminų trūkumas, skiriami šių vitaminų papildai [1, 12].

Išliekant sunkiai neutropenijai ($\leq 0,5 \times 10^9/l$) ir besikartojant sunkioms infekcijoms, svarstoma galimybė skirti G-CSF. Ilgalais G-CSF vartojimas nerekomenduojamas dėl didesnės MDS ir ŪML išsivystymo rizikos, tačiau trūksta tai patvirtinančių įrodymų [1, 12]. Retais atvejais anemiją, trombocitopeniją gali prireikti koreguoti kraujo komponentų transfuzijomis [1, 12, 14]. Jei išsivysto sunki pancitopenija, MDS ar ŪML, svarstoma galimybė transplantuoti kraujodaros kamienines ląsteles, nes dėl ligos retumo šiems pacientams nėra patvirtinto konkretaus chemoterapinio gydymo režimo [1].

6. Stebėsena

Diagnozavus SDS, rekomenduojama BKT atlikti kas 3–6 mėnesius. KČ aspiracija ar biopsija gali būti kartojama kas 1–3 metus, esant pokyčiams – dažniau. Kas 6–12 mėnesių vertinama pacientų mitybos būklė bei riebaluose tirpių vitaminų koncentracija kraujo serume, kuri yra svarbi pakaitinės kasos fermentų terapijos poreikiui ir veiksmingumui vertinti [12, 14]. Dėl osteoporozės kaulų mineralinio tankio tyrimą (DEXA) rekomenduojama atlikti iki brendimo, brendimo metu ir vėliau, jei yra indikacijų pagal gautus rezultatus. Sparčiausio augimo metu ortopedinėms komplikacijoms įvertinti atliekamas klubų ir kelių rentgenografinis tyrimas. Neuropsichologinis įvertinimas rekomenduojamas 6–8 metų, 11–13 metų ir 15–17 metų amžiuje [12].

IŠVADOS

Literatūros duomenimis, SDS yra retas genetinis sutrikimas, kuris dažniausiai pasireiškia klinicine triada – kasos egzokrinine disfunkcija, kaulų čiulpų nepakankamumu ir griaučių sistemos anomalijomis. Rečiau, tačiau galimas ir kitų organų ar organų sistemų pažeidimas (imuninės, virškinamojo trakto, endokrininės, dantų, odos, neurokognityvinis sutrikimas). Nepaisant šio genetinio sindromo reto paplitimo, svarbu pasireiškus minėtų sistemų pažeidimui įtarti SDS ir siųsti pas tos srities specialistus bei konsultuoti genetikui. Diagnozė patvirtinama remiantis būdingu klinikiu sindromu vaizdu bei genetiniu ištyrimu. Ankstyva diagnostika svarbi dėl pacientų tolesnės stebėsenos plano sudarymo, padidėjusios rizikos išsivystyti kraujodaros ligoms, kaip MDS ir ŪML. Pacientai yra prižiūrimi daugiadisciplinės komandos, sudaromas stebėsenos planas, taikomas simptominis gydymas.

Mūsų aprašomas pirmasis pacientas turėjo būdingą SDS klinikinę triadą – BKT persistavo leukopenija, neutropenija, pasireiškė egzokrininės kasos funkcijos sutrikimo požymiai ir pacientas buvo žemo ūgio. Taip pat nustatyti ir kiti SDS būdingi pakitimai – KČ hipoplazija, imuninės sistemos, dantų, odos, regos pažeidimas, splenomegalija. Antrai pacientei taip pat pasireiškė KČ sutrikimas – BKT persistavo

leukopenija, neutropenija. Taip pat pastebėta kita su SDS suderinama klinika – imunologiniame tyrime kelių limfocitų frakcijų sutrikimas, KČ „nepakankamumo sindromas“, subklinikinė hipotirozė, dantų, regos, odos pažeidimas, neurokognityvinis įvertinimas parodė su skaičiavimu susijusius sunkumus. Abiem pacientams buvo teigiama alerginė anamnezė, literatūroje tokių duomenų apie SDS ir alergijos ryšį nerasta. Antrai tiriamajai diagnozuoti ligą buvo sunkiau dėl nustatytų teigiamų antikūnų prieš neutrofilus. Diferencinei vaikų neutropenijos diagnostikai svarbu turėti galvoje, kad dažniausia jos priežastis būna autoimuninė. Autoimuninė vaikų neutropenija yra gerybinė, 90 % atvejų regresuoja iki 2 metų amžiaus, daugumai iki 4–5 metų ir retai lemia sunkias infekcijas [19]. Mūsų aprašytiems pacientams neutropenija išliko ir kai sulaukė vyresnio kaip 5 metų amžiaus, taip pat nuo mažens kartojosi bakterinės infekcinės ligos, kurioms gydyti dažnai buvo skiriami antibiotikų kursai, todėl tokius pacientus rekomenduojama siųsti vaikų onkohematologo konsultacijos.

Svarbu toliau vykdyti didesnės imties klinikinius tyrimus, siekiant geriau suprasti SDS klinikinę išraišką ir sąsają su patogenezės molekuliniiais mechanizmais, nes tai gali būti reikšminga ankstyvai diagnostikai, jos metodų tobulinimui ir efektyvesnių specifinio gydymo būdų paieškai.

Gauta: 2023 10 22 **Priimta spaudai:** 2023 11 16

Summary

SHWACHMAN-DIAMOND SYNDROME: CLINICAL AND MOLECULAR CHARACTERIZATION

Indrė Urbaitė, Monika Kapitančukė, Natalija Basalykė, Eglė Preikšaitienė

Introduction. Shwachman–Diamond syndrome (SDS) is a rare autosomal recessive multisystem disorder characterized by the clinical triad of exocrine pancreatic insufficiency, bone marrow dysfunction, and skeletal abnormalities. Due to the phenotypic diversity and rare prevalence of this syndrome, it is crucial to deepen the understanding of its clinical manifestation. The purpose of this article is to present 2 clinical cases, review the literature, and summarize the clinical aspects and molecular characteristics of SDS.

Methods. A literature review using the PubMed database and a clinical analysis of two individuals with confirmed SDS were performed. Keywords used in the search: Shwachman–Diamond syndrome, *SBDS* gene. The topic-related full-text scientific articles published in English between 2010 and 2023 were analyzed.

Results. The first patient had the clinical triad of SDS, while the second patient had bone marrow dysfunction. Patients also had other features associated

with SDS, such as reduction of lymphocyte fractions in an immunoassay, bone marrow hypoplasia, hypothyroidism (subclinical), visual defects, skin damage, dental damage, splenomegaly, learning problems. SDS was confirmed by genetic testing in both patients.

The literature on SDS, epidemiology, genetic causes, molecular mechanisms of pathogenesis, clinical features, diagnosis, and principles of treatment was reviewed. SDS is a rare disorder with a prevalence of 1 in 75,000 individuals. The main cause is biallelic pathogenic variants in the *SBDS* gene, which encodes the multifunctional SBDS protein. This syndrome usually manifests by exocrine pancreatic insufficiency, bone marrow dysfunction and skeletal anomalies. Disorders of other organ systems are also possible, but less common. Diagnosis is based on characteristic clinical symptoms and molecular genetic testing. The care of a multidisciplinary team is recommended for patients, and appropriate symptomatic treatment is applied according to the clinical signs.

Conclusions. SDS is a rare genetic disorder. Main clinical features of this syndrome are exocrine pancreatic insufficiency, bone marrow dysfunction and skeletal anomalies. Diagnostic is often based on genetic testing, therefore it is important to refer the patient to specialists in the appropriate fields and genetic counseling when characteristic signs of SDS are observed.

Keywords: ribosomopathy, SBDS protein, *SBDS* gene, Shwachman–Diamond syndrome.

LITERATŪRA

1. Farooqui SM, Ward R, Aziz M. Shwachman-Diamond Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [žiūrėta 2023-04-04]. Internetinė prieiga: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507866/>
2. Spangenberg MN, Grille S, Simoes C, Dell'Oca N, Boada M, Guillermo C, et al. Two mutations in the SBDS gene reveal a diagnosis of Shwachman-Diamond syndrome in a patient with atypical symptoms. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2022; 8(7): a006237.
3. Barış Z, Özçay F, Olcay L, Ceylaner S, Sezer T. A Case of Shwachman-Diamond Syndrome who Presented with Hypotonia. *J Pediatr Genet* 2018; 7(3): 117–21.
4. Frattini A, Bolamperti S, Valli R, Cipolli M, Pinto RM, Bergami E, et al. Enhanced p53 Levels Are Involved in the Reduced Mineralization Capacity of Osteoblasts Derived from Shwachman-Diamond Syndrome Subjects. *Int J Mol Sci* 2021; 22(24): 13331.
5. Alshammari M, Aljohani MA, Hashash JM, Alsaedi HA, Alobaidi WY, Alhuzali NK, et al. Shwachman-Diamond Syndrome in a Child Presenting With Chronic Diarrhea: A Rare Case in Family Medicine Practice. *Cureus* 2021; 13(11): e19391.
6. Yu H, Zhao W, Ni Y, Li L. Shwachman Diamond Syndrome with Arrhythmia as the First Manifestation a Case Report and Literature Review. *Pharmacogenomics Pers Med* 2022; 15: 867–72.
7. Warren AJ. Molecular basis of the human ribosomopathy Shwachman-Diamond syndrome. *Adv Biol Regul* 2018; 67: 109–27.
8. De Keersmaecker K. A novel mouse model provides insights into the neutropenia associated with the ribosomopathy Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica* 2015; 100(10): 1237–9.
9. Jain A, Nilatawong P, Mamak N, Jensen LT, Jensen AN. Disruption in iron homeostasis and impaired activity of iron-sulfur cluster containing proteins in the yeast model of Shwachman-Diamond syndrome. *Cell Biosci* 2020; 10: 105.
10. Bogusz-Wójcik A, Kołodziejczyk H, Moszczyńska E, Klaudel-Dreszler M, Oracz G, Pawłowska J, et al. Endocrine dysfunction in children with Shwachman-Diamond syndrome. *Endokrynol Pol* 2021; 72(3): 211–6.
11. Tan QKG, Cope H, Spillmann RC, Stong N, Jiang YH, McDonald MT, et al. Further evidence for the involvement of EFL1 in a Shwachman-Diamond-like syndrome and expansion of the phenotypic features. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2018; 4(5): a003046.
12. Nelson A, Myers K. Shwachman-Diamond Syndrome. 2008 Jul 17 [Updated 2018 Oct 18]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. Internetinė prieiga: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1756/>
13. Andolina JR, Morrison CB, Thompson AA, Chaudhury S, Mack AK, Proytcheva M, et al. Shwachman-Diamond syndrome: diarrhea, no longer required? *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35(6): 486–9.
14. Myers KC, Davies SM, Shimamura A. Clinical and molecular pathophysiology of Shwachman-Diamond syndrome: an update. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27(1): 117–28, ix.
15. Xue H, Shuanglong L, Changjuan G, Zhuli B, Xiaotian X, Xiaohong Q. Clinical features of Shwachman-Diamond syndrome: A systematic review. *Research Square*; 2023.
16. Myers KC, Rose SR, Rutter MM, Mehta PA, Khoury JC, Cole T, et al. Endocrine evaluation of children with and without Shwachman-Bodian-Diamond syndrome gene mutations and Shwachman-Diamond syndrome. *J Pediatr* 2013; 162(6): 1235–40, 1240.e1.
17. 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(3): 433–8.
18. Perobelli S, Alessandrini F, Zoccatelli G, Nicolis E, Beltramello A, Assael BM, et al. Diffuse alterations in grey and white matter associated with cognitive impairment in Shwachman-Diamond syndrome: evidence from a multimodal approach. *NeuroImage Clin* 2015; 7: 721–31.
19. Farruggia P, Dufour C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: Insights for clinicians. *Therapeutic Advances in Hematology* 2014; 6(1): 15–24.