

Синдром Швахмана–Даймонда

Д.Р. Сабирова¹, А.Р. Шакирова², И.И. Рамазанова², Н.В. Шакурова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», Казань, Россия

Shwachman–Diamond syndrome

D.R. Sabirova¹, A.R. Shakirova², I.I. Ramazanova², N.V. Shakurova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

В статье описан клинический случай редко встречающегося синдрома Швахмана–Даймонда. Рассмотрены особенности клинической картины заболевания, лабораторных методов исследования. Мультидисциплинарный подход с целью ранней диагностики, своевременного начала комплексного лечения, включающего лечебное питание, назначение ферментных препаратов и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, дает возможность улучшить качество жизни и прогноз у таких пациентов.

Ключевые слова: дети, синдром Швахмана–Даймонда, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, гематологические нарушения.

Для цитирования: Сабирова Д.Р., Шакирова А.Р., Рамазанова И.И., Шакурова Н.В. Синдром Швахмана–Даймонда. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 223–226. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-223-226

This article describes a clinical case of a rare Schwachman–Diamond syndrome. It covers the features of the clinical picture of the disease and the laboratory examinations. A multidisciplinary approach for the purpose of early diagnosis, timely initiation of complex treatment, including nutritional therapy, prescription of enzyme preparations and granulocyte colony-stimulating factor, makes it possible to improve the quality of life and prognosis in such patients.

Key words: children, Shwachman–Diamond syndrome, exocrine pancreatic insufficiency, hematological disorders.

For citation: Sabirova D.R., Shakirova A.R., Ramazanova I.I., Shakurova N.V. Shwachman–Diamond Syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatri 2021; 66:(5): 223–226 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-223-226

Синдром Швахмана–Даймонда (Shwachman–Bodian–Diamond Syndrome, SBDS, Shwachman–Diamond Syndrome, SDS) – редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, характеризующееся внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, изменениями скелета и недостаточностью костного мозга с повышенным риском развития миелодисплазии и острого миелобластного лейкоза [1]. По предварительным оценкам, частота возникновения заболевания составляет 1:76 тыс. населения [2].

Причиной заболевания служит мутация гена *SBDS* (Shwachman–Bodian–Diamond syndrome), расположенного на длинном плече хромосомы 7,

в регионе 7q11.21 [3]. Ген *SBDS* назван в честь американского врача Н. Shwachman, британского офтальмолога М. Bodian и американского педиатра L. Diamond, которые сообщили о синдроме в 1964 г. [4]. Однако С. Nezelof и М. Watchi [5] впервые описали этот синдром как «врожденный липоматоз поджелудочной железы» в 1961 г. у двух детей с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы и лейкопенией.

Ген *SBDS* кодирует белок SBDS, который широко экспрессируется в различных тканях [6]. Белок находится преимущественно в ядрышке и участвует в нормальном функционировании рибосом, амплификации центросом и лейкемогенезе. В то же время функция белка SBDS изучена недостаточно. Известно, что при синдроме Швахмана–Даймонда в поджелудочной железе происходит жировая замена ацинарных клеток, что приводит к экзокринной недостаточности. Цитопения обуславливает стрессовый гемопоэз в костном мозге, что объясняет повышенный уровень гемоглобина F [7, 8].

Пациенты с синдромом Швахмана–Даймонда обращаются к врачу преимущественно в связи с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (стеаторея, мальабсорбция, дефицит жирорастворимых витаминов) и гематологическими аномалиями; другие проявления

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Сабирова Дина Рашидовна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0501-405X
email: dinasabirova@mail.ru

Шакурова Наиля Вагизовна – ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7180-9953
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Шакирова Алмазия Раисовна – зав. педиатрическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9975-3632
Рамазанова Ильсина Ильсуровна – врач-педиатр педиатрического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-6694-1725

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 138

встречаются реже. Симптомы недостаточности поджелудочной железы стихают с возрастом у большинства пациентов.

Лейкопения приводит к рецидивирующим вирусным и бактериальным инфекциям (синусит, пневмония, остеомиелит, сепсис). Из-за тромбоцитопении может появиться кровотечение, иногда опасное для жизни. Кроме того, у 80% пациентов наблюдается макро- или нормоцитарная анемия.

Еще одним признаком заболевания служат аномалии скелета. К ним относятся низкий рост, аномалии грудной клетки, смещение эпифиза бедренной кости, деформации позвоночника и пальцев.

Клинический случай. Девочка Х., 11 мес, впервые поступила в ДРКБ г. Казани с жалобами на учащенный (до 3–4 раз в сутки), разжиженный стул с жирным блеском, плохую прибавку массы тела, задержку физического развития. Из анамнеза жизни известно: ребенок от 3-й беременности, роды 1 на сроке 40 нед. Беременность протекала без особенностей. Масса при рождении 2916 г, длина 52 см. В первые полгода прибавляла по 500–600 г, затем по 100–200 г. С этого периода мама девочки начала подозревать наличие какого-то заболевания. Нервно-психическое развитие протекало с отставанием: сидит и ползает с 10 мес, ходит с 1 года 3 мес. Прорезывание первого зуба – в 10 мес.

Впервые обратились за медицинской помощью в возрасте 4 мес с жалобами на повышение температуры тела до фебрильной, гнойные высыпания по всему телу – госпитализирована в хирургическое отделение с диагнозом: множественный псевдофурункулез. В ходе обследования обращали внимание изменения анализов крови: анемия средней степени (гемоглобин 89 г/л, эритроциты $3,13 \cdot 10^{12}/л$), нейтропения тяжелой степени (абсолютное количество нейтрофилов 200 в 1 мкл), повышение уровня трансаминаз (в 3–4 раза больше нормы), наличие нейтрального жира в копрограмме. После выписки девочка находилась под динамическим наблюдением в поликлинике по месту жительства, в анализах сохранялась нейтропения средней степени, анемия легкой степени, повышение уровня трансаминаз.

В возрасте 8 мес девочка вновь поступила в стационар по месту жительства с диагнозом: гепатит с высокой ферментативной активностью. Первичный иммунодефицит? Наследственное заболевание обмена? Острый правосторонний средний отит. Панариций IV пальца правой кисти. Нормохромная анемия легкой степени. Дистрофия по типу гипотрофии II–III степени. В клиническом анализе крови определялась тяжелая абсолютная нейтропения (200 в 1 мкл). В биохимическом анализе выявлено повышение уровня трансаминаз до 250 ед/л (норма до 40 ед/л). Проводилась лабораторная диагностика вирусных гепатитов А, В и С, вируса простого герпеса 1-го, 2-го типов, Эпштейна–Барр вирусной

и цитомегаловирусной инфекций, результат отрицательный. Исследованием образца крови методом tandemной масс-спектрометрии были исключены наследственные болезни обмена веществ. Назначена симптоматическая терапия (инфузионная терапия, гепатопротекторы, препараты железа, антибиотикотерапия), на фоне которой состояние стабилизировалось, но лабораторные показатели оставались за пределами нормы. С целью уточнения диагноза пациентка направлена в ДРКБ Казани.

В возрасте 11 мес девочка впервые поступила в педиатрическое отделение ДРКБ, находилась с диагнозом: гепатит высокой степени активности, неуточненной этиологии. Нейтропения неуточненной тяжелой степени (циклическая?). Анемия легкой степени. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени. Наследственная болезнь обмена? По результатам заочной консультации выписки из истории болезни ребенка в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» г. Москвы было рекомендовано исключить синдром Швахмана–Даймонда.

В возрасте 1 года 4 мес пациентка поступила в ДРКБ для дальнейшей диагностики. При поступлении состояние больной средней степени тяжести. Положение активное. Аппетит сохранен. Масса тела 7,3 кг (–2,46 по z-score), рост 74 см (–1,52 по z-score). Кожные покровы бледные. Слизистая оболочка полости рта розовая, чистая. В легких дыхание пуэрильное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот обычной формы, слегка вздут, при пальпации безболезненный. Печень пальпируется на 1,5 см ниже края реберной дуги, плотная, при пальпации безболезненна. Селезенка не пальпируется. Диурез не нарушен. Стул до 3–4 раза в сутки обильный, жидкий, с жирным блеском (рис. 1).

По лабораторным данным, в общем анализе крови: лейкоциты $3,6 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы 13%, абсолютное количество 780 клеток в 1 мкл (нейтропения средней степени), нормохромная анемия – эритроциты $3,25 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 102 г/л. В биохимическом анализе крови высокие показатели аланин-

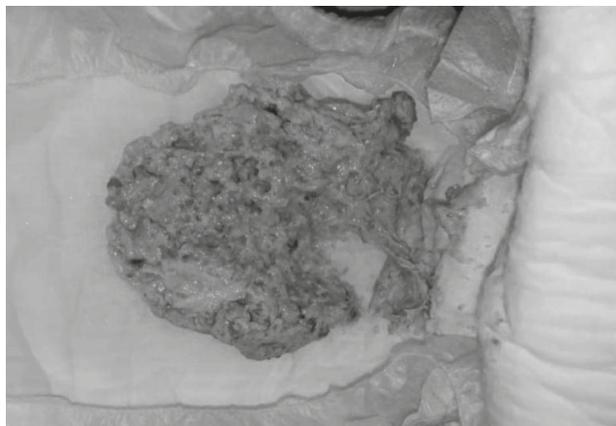


Рис. 1. Стул пациентки, объяснения в тексте.
Fig. 1. Patient's stools, explanations in the text.

аминовой и аспаратаминовой трансаминаз (АлАТ/АсАТ) – 337/300 ед/л (норма до 40 ед/л), гипохолестеринемия 2,38 ммоль/л (норма 3,1–5,18 ммоль/л), снижение уровня витамина D до 20,2 нг/мл. Антитела к аутоиммунному гепатиту не обнаружены. Пунктат костного мозга гипоклеточный, полиморфный. Мегакариоциты в уменьшенном количестве. Иммунограмма (гуморальное и клеточное звено) в пределах нормы. При определении уровня панкреатической эластазы-1 в кале обнаружена тяжелая экзокринная недостаточность поджелудочной железы (уровень 23 мкг/г при норме более 200 мкг/г). Для исключения муковисцидоза проведен потовый тест, результат отрицательный. Кроме того, исключались воспалительные заболевания кишечника, кальпротектин кала отрицательный. По данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) органов брюшной полости, имеются признаки липоматоза поджелудочной железы (рис. 2).

На основании совокупности данных: манифестация заболевания в возрасте 4 мес, нейтропения тяжелой степени, анемия нормохромная легкой степени, лабораторно подтвержденная тяжелая экзокринная недостаточность поджелудочной железы, белково-энергетическая недостаточность, дефицит жирорастворимых витаминов, синдром цитолиза, носовые кровотечения в анамнезе (возможно, за счет дефицита витамина К), признаки липоматоза поджелудочной железы, по данным РКТ органов брюшной полости выставлен предварительный диагноз: синдром Швахмана – Даймонда. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени, смешанной этиологии. Для уточнения диагноза в лаборатории молекулярной биологии проведено молекулярно-генетическое исследование гена *SBDS* в лимфоцитах периферической крови методом прямого секвенирования по Сенгеру. Выявлены две мутации гена *SBDS*: 1) мутация с.183_184del-TAinsCT в гетерозиготном состоянии, приводящая к возникновению преждевременного стоп-кодона

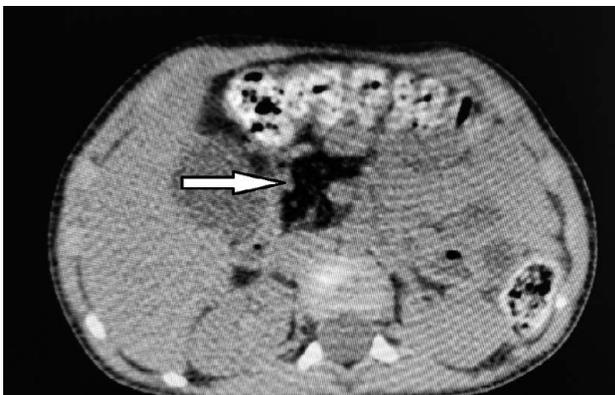


Рис. 2. РКТ органов брюшной полости: выявлены признаки липоматоза поджелудочной железы (указано стрелкой).

Fig 2. X-ray computed tomography of abdominal organs: pancreatic lipomatosis indicated by an arrow).

р.Lys62Ter (р.К62*) (rs113993991); данная замена описана в научной литературе как патогенная при синдроме Швахмана–Даймонда (HGMD: CP035464); 2) мутация с.258+2Т>С (rs113993993) в гетерозиготном состоянии, приводящая к разрушению донорного сайта сплайсинга; данная замена описана в научной литературе (HGMD: CS030125) как патогенная при синдроме Швахмана–Даймонда. Таким образом, диагноз синдрома Швахмана–Даймонда подтвержден молекулярно-генетическим методом.

Радикального лечения пациентов с синдромом Швахмана–Даймонда не существует, поэтому следует проводить соответствующую симптоматическую терапию. Для оценки состояния поджелудочной железы, печени, костного мозга и скелета, а также лечения проявлений рекомендуется действия мультидисциплинарной команды [9]. Повышенная активность печеночных трансаминаз и гепатомегалия могут наблюдаться при синдроме Швахмана–Даймонда, но имеют тенденцию к нормализации к 5 годам. У представленной пациентки были легкие гепатомегалия и повышение уровня трансаминаз. Хотя эти нарушения со временем разрешаются, они могут затруднить дифференциальную диагностику [10]. Нейтропения может быть важным ключом к постановке диагноза, особенно когда другие отличительные особенности заболевания не выявлены [10]. Нейтропения служит наиболее частым гематологическим расстройством, встречающимся у 88–100% пациентов [11]. В настоящее время диагноз ставится клинически на основании данных об экзокринной недостаточности поджелудочной железы и гематологических нарушениях [11]. «Золотым стандартом» для подтверждения диагноза синдрома Швахмана–Даймонда служит генетическое исследование [12].

Наша пациентка была проконсультирована командой специалистов и получила комплексное лечение. Назначено специализированное лечебное питание смесью на основе гидролизованного белка молочной сыворотки, имеющей в качестве жирового компонента среднецепочечные триглицериды, что позволяет улучшить утилизацию жира и снизить дозу препаратов панкреатина. Заместительная ферментная терапия препаратами панкреатина показана пожизненно. Наиболее предпочтительны микросферические формы препаратов с различной липазной активностью [12]. После консультации гастроэнтеролога назначены панкреатические ферменты (2000 МЕ/сут по липазе на 1 кг массы тела в сутки). Все пациенты с тяжелой степенью нейтропии нуждаются в применении препаратов колониестимулирующего фактора (G-CSF). В нашем случае препарат применялся из расчета 3 мкг/кг по индивидуальной схеме. В связи с патологией печени в виде синдрома цитолиза был назначен гепатопротектор – урсодезоксихолевая кислота из расчета 20 мг/кг/сут.

С целью коррекции дефицита витаминов рекомендовано применение витамина D в дозировке 2000 МЕ/сут и витаминов А, Е.

После лечения состояние пациентки улучшилось, уменьшилось вздутие живота, стул 1–2 раза в сутки, более оформлен, девочка начала прибавлять в массе тела. В стационаре проведена коррекция нутритивного статуса, подобрана доза ферментных препаратов и препарата Г-КСФ. Пациентка выписана на амбулаторный этап лечения под диспансерное наблюдение педиатра, гематолога и гастроэнтеролога по месту жительства.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dror Y., Donadieu J., Koglmeyer J. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman–Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1242: 40–55. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06349.x
2. Goobie S., Popovic M., Morrison J. Shwachman–Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1048–1054. DOI: 10.1086/319505
3. De Oliveira J.F., Sforça M.L., Blumenschein T.M.A. Structure, Dynamics, and RNA Interaction Analysis of the Human SBDS Protein. *J Mol Biol* 2009; 396: 1053–1069. DOI: 10.1016/j.jmb.2009.12.039
4. Shwachman H., Diamond L.K., Oski F.A., Khaw K.T. The Syndrome of Pancreatic Insufficiency and Bone Marrow Dysfunction. *J Pediatr* 1964; 65(5): 645–663. DOI: 10.1016/s0022-3476(64)80150-5
5. Nezelof C., Watchi M. Lipomatous congenital hypoplasia of the exocrine pancreas in children (2 cases and review of the literature). *Arch Fr Pediatr* 1961; 18: 1135–1172
6. Cipolli M., D’Orazio C., Delmarco A. Shwachman’s syndrome: pathomorphosis and long-term outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 265–272
7. Lesesve J.F., Dugue F., Gregoire M.J. Shwachman–Diamond syndrome with late-onset neutropenia and fatal acute myeloid leukaemia without maturation: a case report. *Eur J Haematol* 2003; 71: 393–5
8. Woods W.G., Krivit W., Lubin B.H. Aplastic anemia associated with the Shwachman syndrome: in vivo and in vitro observations. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981; 3: 347–51
9. Borowitz D., Robinson K.A., Rosenfeld M. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009; 155: S73–S93. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.09.001
10. 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): 117–121. DOI: 10.1055/s-0038-1636997
11. Myers K.C., Davies S.M., Shimamura A. Clinical and molecular pathophysiology of Shwachman–Diamond syndrome: an update. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27(1): 117–28. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.10.003
12. Ипатова М.Г., Куцев С.И., Шумилов П.В., Мухина Ю.Г., Финогенова Н.А., Полякова С.И. и др. Краткие рекомендации по ведению больных с синдромом Швахмана–Даймонда. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2016; 95(6): 181–186. [Ipatova M.G., Kutsev S.I., Shumilov P.V., Mukhina Yu.G., Finogenova N.A., Polyakova S.I. et al. Brief guidelines for the management of patients with Shwachman–Diamond syndrome. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2016; 95(6): 181–186. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.