

[文章编号] 1671-587X(2024)03-0819-06

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240328

Shwachman-Diamond 综合征 1 例报告及文献复习

李春雨, 赵艳飞, 安 阳, 陈焕玲, 姜慧轶
(吉林大学第一医院乐群院区儿科, 吉林 长春 130031)

[摘要] **目的:** 探讨 Shwachman-Diamond 综合征 (SDS) 的临床特征、诊断及治疗, 以提高临床医生对该疾病的认识。**方法:** 回顾性分析 1 例以中性粒细胞减少和转氨酶水平升高为主要临床表现, 经基因检测明确诊断为 SDS 患儿的临床资料, 并结合相关资料分析 SDS 的临床表现、基因特征、诊断和治疗方法。**结果:** 患儿, 男性, 27 月龄。以中性粒细胞减少和转氨酶水平升高为首发临床表现, 患儿既往 3 月龄时出现腹泻, 口服胰酶散治疗后腹泻好转, 近半年反复呼吸道感染。入院查体显示牙釉质发育不良, 影像学表现为四肢长骨骨质密度异常, 基因测序结果提示患儿 Shwachman-Bodian-Diamond 综合征 (SBDS) 基因 c. 258+2T>C 纯合变异。住院期间给予保肝和增加粒细胞等对症支持治疗, 患儿病情好转后出院, 随访 1 年, 患儿病情稳定。**结论:** SDS 患儿典型表现为腹泻, 肝功能、血象和骨骼异常, 尤其是中性粒细胞减少, 也可能存在生长发育落后, 心脏、肝脏、中枢神经系统、骨骼和免疫系统受累, 对疑似患儿及时进行基因检测, 有助于 SDS 患儿早期诊断及治疗。

[关键词] Shwachman-Diamond 综合征; 肝功能异常; 中性粒细胞减少; 基因检测

[中图分类号] R596.1 **[文献标志码]** B

Shwachman-Diamond syndrome: A case report and literature review

LI Chunyu, ZHAO Yanfei, AN Yang, CHEN Huanling, JIANG Huiyi
(Department of Pediatrics, First Hospital, Jilin University, Changchun 130031, China)

ABSTRACT Objective: To discuss the clinical characteristics, diagnosis, and treatment of Shwachman-Diamond syndrome (SDS), and to enhance the clinicians' awareness of the disease. **Methods:** The clinical materials of one patient diagnosed with SDS, primarily presented with neutropenia and elevated transaminase levels, confirmed by genetic testing were retrospectively analyzed. The clinical manifestations, genetic features, diagnosis, and treatment methods of SDS were analyzed complemented with the relevant literatures. **Results:** This patient was a male child, aged 27 months. His initial clinical presentations were neutropenia and elevated transaminase levels. The patient had previously experienced diarrhea when the patient was 3 months old, which improved after treated with oral pancreatic enzyme dispersion. Over the past six months, the patient had recurrent respiratory infections. Upon admission, the examination results showed there was dental enamel hypoplasia, and the imaging results showed the abnormal bone density in the long bones of the limbs. The genetic sequencing results showed a homozygous mutation in the Shwachman-Bodian-Diamond syndrome (SBDS) gene (c. 258+2T>C).

[收稿日期] 2023-07-06

[基金项目] 吉林省科技厅基础科研处省联合基金白求恩专项项目 (20200201504JC)

[作者简介] 李春雨 (1986-), 女, 吉林省长春市人, 主治医师, 医学硕士, 主要从事儿童呼吸和感染性疾病方面的研究。

[通信作者] 姜慧轶, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师 (E-mail: lliung@163.com)

During hospitalization, the patient received the hepatoprotective care and granulocyte augmentation supportive treatment, leading to an improvement in his condition, and the patient was discharged. During a one-year follow-up, the patient's condition was stable. **Conclusion:** The typical presentation of the SDS patient includes diarrhea, liver function abnormalities, hematologic abnormalities, and skeletal anomalies, particularly neutropenia; there may also be developmental delays and involvement of the heart, liver, central nervous system, skeleton, and immune system. The genetic testing of suspected children is crucial, and it can aid in the early diagnosis and treatment of SDS patients.

KEYWORDS Shwachman-Diamond syndrome; Abnormal liver function; Neutropenia; Genetic testing

Shwachman-Diamond 综合征 (Shwachman-Diamond syndrome, SDS) 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 发病率约为 1/75 000, 多见于 2~10 个月的婴幼儿。迄今为止国内外相关报道较少, NEZELOF 等^[1]于 1961 年首次报道了该疾病。SDS 主要临床表现为造血功能衰竭, 导致外周血细胞不同程度减少, 因此 SDS 也是先天性再生障碍性贫血或称遗传性骨髓衰竭综合征 (inherited bone marrow failure syndrome, IBMFS) 的一种主要类型^[2]。SDS 的临床表型主要为胰腺外分泌型功能障碍、血液系统异常和骨骼异常, 也有关于 SDS 导致心脏异常和免疫功能障碍的报道^[3]。随着基因检测技术的发展, 90% 的 SDS 患者 7 号染色体 (7q11) 存在 Shwachman-Bodian-Diamond 综合征 (Shwachman-Bodian-Diamond-Syndrome, SBDS) 基因突变^[4]。截至目前, 国内外关于该疾病的描述多为个案报道, 且临床表现多样^[4]。本文作者报道 1 例于吉林大学第一医院乐群院区儿科就诊且临床表现典型的 SDS 患儿, 为该疾病的临床诊治提供参考。

1 临床资料

1.1 一般资料 患儿, 男性, 27 月龄。因发现中性粒细胞减少和转氨酶水平升高超过 2 年, 于 2022 年 2 月就诊于本院儿科。患儿 3 月龄时出现腹泻, 后检测出中性粒细胞减少及转氨酶水平升高, 给予口服消化酶、增加粒细胞及保肝治疗后, 腹泻治愈, 中性粒细胞减少及转氨酶水平升高仍反复。患儿近半年反复呼吸道感染。父母非近亲婚配, 母孕期正常, G2P2, 足月剖宫产。患儿出生体质量 3.1 kg, 身高 50 cm, 否认出生后窒息和病理性黄疸等特殊围生期病史。本研究已充分获取患儿监护人知情同意。

1.2 入院查体 患儿一般状态及精神状态尚可, 身高 86 cm (<P10), 体质量 12.5 kg, 全身无皮

疹, 面容无特殊, 牙釉质发育不良, 咽部充血, 双侧扁桃体 II 度大, 无脓苔, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿啰音, 心、腹和神经系统未见阳性体征。

1.3 检查指标 血常规: 白细胞总数 $5.62 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 中性粒细胞 11.5%, 淋巴细胞 81.7%, 中性粒细胞绝对值 $0.65 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 血红蛋白 $126 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 血小板 $103 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$; 血细胞形态表现: 中性粒细胞杆状核 1%, 分叶核 12%, 淋巴细胞 84%, 异形淋巴细胞 2%。肝功能指标: 天冬氨酸氨基转移酶 $111 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 丙氨酸氨基转移酶 $137 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 碱性磷酸酶 $360 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 总胆汁酸 $9.38 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 总胆红素 $9.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。心肌酶: 肌酸激酶同工酶 $26 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 乳酸脱氢酶 $315 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$; 离子: 血清钙 $2.45 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 磷 $1.72 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 免疫 5 项: 免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) $6.46 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM) $0.26 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) $0.306 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Torch 检测: 巨细胞病毒 IgG 抗体 $2.353 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$, 风疹病毒 IgG 抗体 $140.350 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$, 其他指标未见异常; 乙肝 5 项、丙肝抗体和戊肝抗体均呈阴性; 抗核抗体、铜蓝蛋白、血乳酸和血氨水平正常; 凝血常规: 凝血酶原 (prothrombin time, PT) 活动度为 78.50%, 其他指标未见异常。淋巴细胞亚群分析: CD3+CD4+T 淋巴细胞占 18%, CD4+/CD8+ 比值为 0.6, T 辅助淋巴细胞百分率降低, B 淋巴细胞百分率升高, CD4+/CD8+ 比值降低。遗传代谢尿液筛查: 3 羟基丙酸、戊二酸和 2, 3-二羟基-2-甲基丁酸水平略升高。遗传代谢血液筛查: 甲硫氨酸 (methionine, Met) /亮氨酸 (leucine, Leu) 比值、C16 水平和 C5DC/C8+ 比值升高; Leu/异亮氨酸 (isoleucine, Ile) 比值和缬氨酸 (valine, Val) 水平降低。染色体核型分析未发现染色体数目或结构异常。消化系统彩超检查未见异常。影像学检查: 双侧股骨正侧位, 双侧股骨远端骨皮质略毛糙, 密度稍高 (图 1)。其余未见明显异常。遗传学分析:



A: Bilateral anteroposterior femur radiograph; B: Lateral radiograph of both femurs.

图1 SDS患儿X线影像

Fig. 1 X-ray images of patient with SDS

分别采集患儿及其父母各2 mL外周血并进行DNA提取, 采用Sanger测序法对患儿及其父母进行全外显子基因测序分析其目的基因, 结果显示患儿存在SBDS基因chr7: 66459197 c. 258+2T>C的纯合变异, 患儿母亲存在c. 258+2T>C位点杂合变异(图2A), 患儿父亲存在chr7: 66459273c. 184A>T (p. Lys62*) 位点杂合变异(图2B)。

1.4 诊断及治疗 结合患儿症状及辅助检查结果, 临床诊断为SDS。治疗方法采用住院期间给予保肝、维生素B4及鲨肝醇增加粒细胞, 静注人免疫球蛋白对症支持治疗。患儿病情稳定后出院。

1.5 随访及转归情况 出院2个月后随访, 血常规: 白细胞 $7.12 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 中性粒细胞百分率15.5%, 淋巴细胞百分率74.5%, 中性粒细胞绝对值 $1.96 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 血红蛋白 $126 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 血小板 $133 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$; 肝功能指标: 天冬氨酸氨基转移酶 $86 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 丙氨酸氨基转移酶 $73 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 血糖、肾功能、尿常规和细胞及体液免疫功能均未见明显异常, 消化系统彩超检查结果未见异常。患儿未再出现腹泻, 龋齿较多, 磨牙著, 身高增长速度慢, 身高增长每年小于5 cm, 告知家属需加强营养, 必要时应用生长激素。现随访1年, 患儿无行为及认知困难, 语言发育正常。患儿病情稳定。

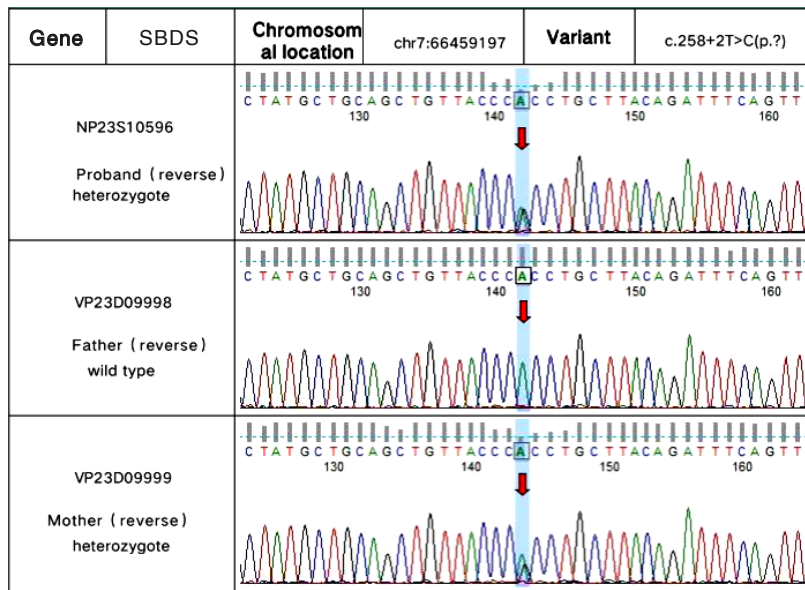
2 讨论

SDS是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病, 可累及机体多个系统, 具有多种异常和异质性症状。约90%的SDS患者7号染色体(7q11)上存在SBDS基因突变, 临床表现缺乏特异性, 易漏诊

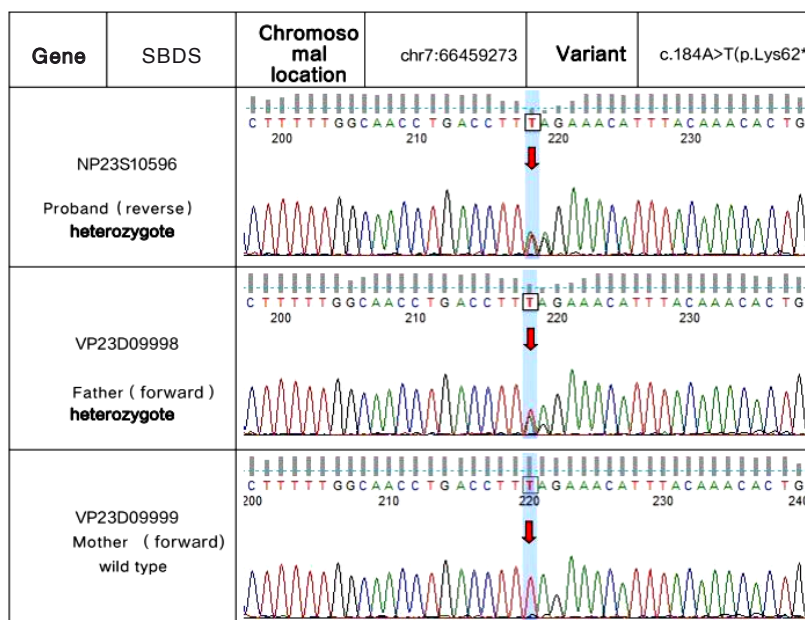
和误诊^[5]。SBDS基因编码一种含250个氨基酸的蛋白, 在骨髓细胞增殖、有丝分裂和基质微环境中发挥作用^[6]。研究^[7]显示: SBDS具有核糖体功能, 可能与某些核糖体亚单位相互关联并发挥作用, 参与核糖体成熟。大部分SBDS基因突变可导致SBDS蛋白被截断。在SBDS缺陷小鼠模型中发现核糖体合成缺陷和蛋白质翻译不足, 进一步表明SDS是一种核糖体疾病^[8]。目前大部分已知的SBDS基因突变会导致蛋白质功能下降, 当SBDS蛋白表达水平降至阈值以下时, 会导致临床SDS表型^[9]。

目前已知SBDS基因具有40多种突变形式, c. 258+2T>C和c. 183_184TA>CT及以上2个位点的复合杂合突变是最常见的突变形式, 占全部SBDS基因确诊病例的56%~76%^[10]。该例患儿符合上述复合杂合突变, 突变基因分别来自父亲和母亲, 与上述研究报道一致。然而, 延伸因子样GTPase1 (elongation factor-like GTPase1, EFL1)、DNA热休克蛋白家族成员C21 (DNA heat shock protein family member C21, DNAJC21)和信号识别粒子54 (signal recognition particle 54 kDa, SRP54)基因也可能参与SDS疾病的发生发展^[11]。

SDS通常发生于婴幼儿, 可引起多个系统受累, 涉及胰腺、肝脏、肾脏、牙齿、骨骼、血液系统和免疫系统, 部分患儿也可出现皮肤改变。随着疾病的进展, SDS患者也可表现异质性症状。临床表型主要为胰腺外分泌型功能障碍、血液系统异常和骨骼异常。胰腺外分泌不足常在SDS患儿出生后1年内发生, 常表现为消化不良、脂肪泻、



A



B

A: 66459197 site; B: 66459273 site.

图2 SDS患儿及父母基因检测结果

Fig. 2 Genetic testing results of SDS patient and his parents

脂溶性维生素缺乏及发育迟缓, 约50%的SDS患儿上述症状可随时间推移有所改善^[12]。SDS患儿的胰腺外分泌功能障碍主要是由于脂肪细胞代替了正常胰腺腺泡, 而其胰腺内分泌功能大多不受影响。研究^[13-14]显示: 部分SDS患儿可能患有1型糖尿病, 核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)可显示胰腺脂肪瘤, 60%的SDS患儿肝转氨酶水平升高。约15%的患儿可出现肝肿大, 可

能是脂肪变性引起的“脂肪肝”^[3]。

该例患儿主要表现为腹泻、中性粒细胞减少及转氨酶水平升高。患儿3个月时出现腹泻, 给予消化酶及益生菌治疗后, 1岁时腹泻症状好转, 消化系统彩超检查显示胰腺形态和结构未见明显异常。SDS患儿可出现不同程度的单系或多系血细胞减少, 其发生骨髓异常综合征和急性髓系白血病的终生风险增加, 但恶性转化的发生率尚未完全明确。

在大部分患儿中, 确诊SDS前最先出现的临床表现均为间断性或持续性中性粒细胞减少, 98% SDS患儿中性粒细胞减少, 42%患儿贫血, 34%患儿血小板减少, 10%~65%的患儿可出现全血细胞减少^[15-16]。由于中性粒细胞减少且细胞功能异常, SDS患儿发生感染的风险明显增加, 最常见的感染包括肺炎、中耳炎、皮肤感染和脓肿等^[17]。危及SDS患儿生命的主要原因是反复感染、骨髓异常综合征和急性髓系白血病^[18]。FURUTANI等^[19]发现: 约5%的患儿在中位年龄1.7岁时出现了严重骨髓衰竭, 并需行骨髓移植。其中SDS患儿10年和20年总生存率分别为95.7%和87.4%^[20]。在SDS患儿中有多种骨骼异常, 包括身材矮小、骨质减少、干骺端发育不良、四肢短小和拇指末节重复等^[21]。部分患儿还可出现牙釉质缺陷(不成熟、钙化不全和发育不全)、龋齿、牙表面缺失、牙龈炎、恒牙发育延迟及牙周病^[3, 22-23]。SDS患儿出现严重骨质疏松症和骨软化症, 可能继发于维生素D和维生素K吸收障碍, 导致脊髓和脊髓损伤增加骨折风险。目前尚无特殊治疗方法, 部分患儿可考虑手术治疗。该例患儿身高86 cm (<P10), 存在身材矮小和牙釉质发育不良, 与上述研究报道一致。

SDS患儿还可出现神经认知和行为问题等表现, 多数SDS的儿童患者患有抑郁症、神经、学习和(或)行为困难。SDS患儿可能有明显学习语言技能、智力推理、学术知识表现和感知的障碍, 包括推理和视觉运动技能^[24]。研究^[25]显示: SDS患儿MRI检查表现为不同程度的颅脑异常。SDS无特效的治疗方法, 以替代治疗和对症治疗为主。胰腺功能不全者给予口服胰腺酶及脂溶性维生素, 贫血和血小板减少者必要时可输注红细胞或血小板, 严重的中性粒细胞减少者可使用粒细胞集落刺激因子, 对于严重的全血细胞减少、骨髓异常综合征及急性髓系白血病患儿, 可考虑造血干细胞移植, 但远期预后及疗效尚不明确^[26]。同时, 对于确诊的SDS患者应定期监测血常规、骨髓细胞学、生长发育情况、营养状况、骨骼发育情况和神经心理学问题。

综上所述, SDS发病率较低, 其临床表型多样, 尚无特效治疗方法, 主要为对症治疗。因此, 需要对该疾病进一步研究, 以明确病因并寻找有效的治疗方法。部分患者的临床表现不典型, 临床上对该疾病认识不足, 且随着时间的推移, SDS患者

的临床表现差异较大, 容易误诊。对于不明原因的转氨酶水平异常、肝脏肿大、中性粒细胞减少和骨骼发育异常的患儿, 应考虑SDS。需要及时进行基因检测, 实现早期诊断和及时治疗, 并进行严密监测, 以减少其发展为骨髓衰竭、骨髓增生异常综合征或急性髓细胞白血病的风险。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

李春雨和赵艳飞参与临床资料收集、病例分析及论文撰写, 安阳和陈焕玲参与临床资料整理、实验室检查结果收集及分析, 姜慧轶参与指导论文撰写和论文审校。

[参考文献]

- [1] NEZELOF C, WATCHI M. Lipomatous congenital hypoplasia of the exocrine pancreas in children. (2 cases and review of the literature)[J]. Arch Fr Pediatr, 1961, 18: 1135-1172.
- [2] MERCURI A, CANNATA E, PERBELLINI O, et al. Immunophenotypic analysis of hematopoiesis in patients suffering from Shwachman-Bodian-Diamond Syndrome[J]. Eur J Haematol, 2015, 95(4): 308-315.
- [3] HALL G W, DALE P, DODGE J A. Shwachman-Diamond syndrome: UK perspective [J]. Arch Dis Child, 2006, 91(6): 521-524.
- [4] HUANG J N, SHIMAMURA A. Clinical spectrum and molecular pathophysiology of Shwachman-Diamond syndrome[J]. Curr Opin Hematol, 2011, 18(1): 30-35.
- [5] MINELLI A, NICOLIS E, CANNIOTO Z, et al. Incidence of Shwachman-Diamond syndrome[J]. Pediatr Blood Cancer, 2012, 59(7): 1334-1335.
- [6] GIJSBERS A, GARCÍA-MÁRQUEZ A, LUVIANO A, et al. Guanine nucleotide exchange in the ribosomal GTPase EFL1 is modulated by the protein mutated in the Shwachman-Diamond syndrome [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 437(3): 349-354.
- [7] CALAMITA P, MILUZIO A, RUSSO A, et al. SBDS-Deficient cells have an altered homeostatic equilibrium due to translational inefficiency which explains their reduced fitness and provides a logical framework for intervention[J]. PLoS Genet, 2017, 13(1): e1006552.
- [8] TOURLAKIS M E, ZHANG S Y, BALL H L, et al. *In vivo* senescence in the sbds-deficient murine pancreas:

- cell-type specific consequences of translation insufficiency[J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(6): e1005288.
- [9] SPINETTI E, DELRE P, SAVIANO M, et al. A comparative molecular dynamics study of selected point mutations in the shwachman-bodian-diamond syndrome protein SBDS[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7938.
- [10] NELSON A S, MYERS K C. Diagnosis, treatment, and molecular pathology of shwachman-diamond syndrome[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32(4): 687-700.
- [11] CARAPITO R, KONANTZ M, PAILLARD C, et al. Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(11): 4090-4103.
- [12] 刘俊丽, 史宝海, 姚国, 等. Shwachman-Diamond综合征1例报告[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(11): 878-880.
- [13] GANA S, SAINATI L, FRAU M R, et al. Shwachman-Diamond syndrome and type 1 diabetes mellitus: more than a chance association?[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2011, 119(10): 610-612.
- [14] BEZZERRI V, CIPOLLI M. Shwachman-diamond syndrome: molecular mechanisms and current perspectives[J]. *Mol Diagn Ther*, 2019, 23(2): 281-290.
- [15] VALLI R, FRATTINI A, MINELLI A. Shwachman-Diamond syndrome: diagnosis, pathogenesis and prognosis[J]. *Expert Opin Orphan Drugs*, 2017, 5(10): 753-767.
- [16] 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]. *J Pediatr*, 1999, 135(1): 81-88.
- [17] GRINSPAN Z M, PIKORA C A. Infections in patients with Shwachman-Diamond syndrome[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24(2): 179-181.
- [18] DONADIEU J, LEBLANC T, MEUNIER B B, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group[J]. *Haematologica*, 2005, 90(1): 45-53.
- [19] FURUTANI E, LIU S S, GALVIN A, et al. Hematologic complications with age in Shwachman-Diamond syndrome[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(1): 297-306.
- [20] CESARO S, PEGORARO A, SAINATI L, et al. A prospective study of hematologic complications and long-term survival of Italian patients affected by shwachman-diamond syndrome [J]. *J Pediatr*, 2020, 219: 196-201.
- [21] MYERS K C, BOLYARD A A, OTTO B, et al. Variable clinical presentation of Shwachman-Diamond syndrome: update from the North American Shwachman-Diamond Syndrome Registry[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(4): 866-870.
- [22] HO W, CHERETAKIS C, DURIE P, et al. Prevalence of oral diseases in Shwachman-Diamond syndrome[J]. *Spec Care Dentist*, 2007, 27(2): 52-58.
- [23] RUGGERO D, SHIMAMURA A. Marrow failure: a window into ribosome biology[J]. *Blood*, 2014, 124(18): 2784-2792.
- [24] BARİŞ Z, ÖZÇAY F, OLCAY L, et al. A case of shwachman-diamond syndrome who presented with hypotonia[J]. *J Pediatr Genet*, 2018, 7(3): 117-121.
- [25] PEROBELLI S, ALESSANDRINI F, ZOCCATELLI G, et al. Diffuse alterations in grey and white matter associated with cognitive impairment in Shwachman-Diamond syndrome: evidence from a multimodal approach[J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 7: 721-731.
- [26] VIBHAKAR R, RADHI M, RUMELHART S, et al. Successful unrelated umbilical cord blood transplantation in children with Shwachman-Diamond syndrome [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36(10): 855-861.