



## **Лечение патологий крови при синдроме Швахмана- Даймонда**

**Ричард Харрис (Richard E. Harris)**

Директор Клиники недостаточности костного мозга Медицинского центра  
Детской больницы г. Цинциннати, ML 7015

45229-3039, США, Огайо, г. Цинциннати, Бернет-авеню, 3333, R2.2055.

Тел. 513-636-3570 или 636-3218

(координатор по проблемам недостаточности костного мозга)

Richard.Harris @ cchmc.org

Заявление об ограничении ответственности: мнения, выраженные в этой монографии, являются мнениями врачей, принимающих участие в программе по борьбе с недостаточностью костного мозга в Медицинском центре Детской больницы г. Цинциннати и не обязательно отражают мнения других специалистов в этой области.

## Оглавление

Описание .....	4
История .....	5
Диагностика .....	5
Лечение нейтропении.....	6
Лечение пирексии у пациентов с СШД.....	7
Использование антибиотиков перед стоматологическими или хирургическими процедурами.....	8
Лечение других цитопений. ....	8
Лечение анемии при хирургических процедурах.....	9
Лечение тромбоцитопении при стоматологических или хирургических процедурах .....	9
Лечение миелодиспластического синдрома (МДС).....	9
Лечение лейкемии .....	11
Трансплантация костного мозга при СШД.....	11
Графики выживаемости Каплана-Мейера .....	12
Литература .....	14

## Лечение патологий крови при синдроме Швахмана-Даймонда

Ричард Харрис (Richard E. Harris)

Директор Клиники недостаточности костного мозга Медицинского центра

Детской больницы г. Цинциннати, МЛ 7015

45229-3039, США, Огайо, г. Цинциннати, Бернет-авеню, 3333, R2.2055.

Тел. 513-636-3570 или 636-3218

(координатор по проблемам недостаточности костного мозга)

Richard.Harris @ cchmc.org

**Заявление об ограничении ответственности:** мнения, выраженные в этой монографии, являются мнениями врачей, принимающих участие в программе по борьбе с недостаточностью костного мозга в Медицинском центре Детской больницы г. Цинциннати и не обязательно отражают мнения других специалистов в этой области.

### Описание

Синдром Швахмана-Даймонда (СШД) представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся интермиттирующей или персистирующей нейтропенией и недостаточностью поджелудочной железы. Нейтропения приводит к увеличению риска бактериальных инфекций, особенно синусо-пульмональных (в т.ч. стоматита, синусита, отита среднего уха и пневмонии), а также инфекции кожи и ногтей пальцев рук и ног (паронихии). У некоторых пациентов нейтропения может отсутствовать, однако в других случаях она может быть достаточно серьезной, чтобы привести к увеличению частоты инфекций, и даже может потребовать лечения гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Со временем у пациента с СШД может развиваться анемия и тромбоцитопения, ведущая к панцитопении или апластической анемии. У некоторых пациентов с СШД (в большинстве публикаций приводится значение 10-30%) могут развиваться цитогенетические аномалии, миелодиспластический синдром (МДС) или даже острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). Наконец, нейтрофилы могут характеризоваться замедленным движением (хемотаксисом), что приводит к задержке поступления нейтрофилов в очаги инфекции и, таким образом, может привести к более серьезным и стойким инфекциям.

Недостаточность функции поджелудочной железы обычно тяжелее в детском возрасте, у пациентов с низким уровнем синтеза амилазы, липазы и трипсинагена, а также других пищеварительных ферментов. Это может привести к обусловленной мальабсорбцией хронической диарее, сопровождающейся зловонным обильным жирным стулом и плохим набором веса. Многие пациенты нуждаются в лечении панкреатическими ферментами, которые принимаются с пищей. С возрастом функция поджелудочной железы у детей может улучшаться до такой степени, что необходимость в заместительной терапии препаратами панкреатических ферментов отпадает. Это чаще всего происходит примерно к 4 годам. По-видимому, уже небольшого (относительно нормального уровня) количества белка SBDS достаточно, чтобы предотвратить значительную мальабсорбцию. У больных с СШД большая часть ткани поджелудочной железы заменяется жировой тканью, что можно показать с помощью УЗИ поджелудочной железы, а также КТ или МРТ органов брюшной полости.

У пациентов с СШД наблюдается задержка роста, приводящая к низкорослости, что не обязательно связано с недостаточностью поджелудочной железы и плохим всасыванием питательных веществ. Эффективность гормона роста у пациентов с СШД до сих пор не была доказана, а использование этого гормона в данной ситуации остается спорным, поэтому желательнее, чтобы дефицит гормона роста был надёжно диагностирован, а его назначение рекомендуется проводить лишь в рамках научных исследований. Иногда у пациентов с СШД могут проявляться некоторые признаки диабета, но лишь в редких случаях им требуется лечение инсулином. Никаких других эндокринных нарушений, общих именно для пациентов с СШД, выявлено не было.

У большинства пациентов также наблюдаются патологии костной ткани той или иной степени тяжести. Около половины детей в возрасте до 2 лет могут характеризоваться узкой грудной клеткой с укороченными ребрами, расширенными на концах (торакальной дистрофией). Патология нижних ребер, как правило, наиболее выражена. Аномалии грудной клетки иногда могут быть настолько серьезными, что затрудняют дыхание. Кроме патологии длинных костей, особенно бедер и голени, может наблюдаться метафизарная хондродисплазия с уширенными и неровными пластинками роста вблизи концов кости. У пациентов может наблюдаться искривление голени, а также патологии тазобедренных суставов, что может потребовать хирургического вмешательства. Кроме того, могут отмечаться патологии кистей рук, в т.ч. искривление мизинцев и наличие лишних костей в пальцах. Не у всех пациентов с СШД выявляются костные нарушения. По некоторым оценкам, частота возникновения костных аномалий широко варьируется от 20% до 75% в зависимости от выборки пациентов. Скорее всего, такой разброс связан с различиями тщательности обследования на предмет костных нарушений. Кроме того, замечено, что в пределах одной семьи, в которой СШД страдает несколько детей, костные нарушения могут существенно отличаться. Причины этого не изучены.

## История

СШД был впервые описан в Англии Бодианом (Bodian) в мае 1964 г. (1), а затем, в том же году, данный синдром был описан Швахманом (Shwachman), Даймондом (Diamond) и Оски (Osiki) (2) у 5 детей в Гарвардской медицинской клинике для пациентов с муковисцидозом как еще одна причина наследственной недостаточности поджелудочной железы. Хотя болезнь стала известна как СШД (по имени Швахмана и Даймонда), вклад Бодиана получил при определении названия гена SBDS (от Shwachman, Bodian и Diamond). В работе 2001 г. (3) ген был локализован на хромосоме 7, а затем, в 2002 г., — в сегменте длинного плеча хромосомы 7 вблизи центромеры (7q11) (4). Ген был открыт в лаборатории Джоанны Ромменс (Johanna Rommens) — генетика из Детской больницы в Торонто, — а результаты были опубликованы в конце 2003 года (5).

## Диагностика

Клинический диагноз СШД обычно ставится на основе выявления интермиттирующей, циклической или персистирующей нейтропении у ребенка, который также страдает недостаточностью поджелудочной железы и, как правило, в той или иной степени сниженным ростом или аномалиями костной ткани. Наиболее часто дифференциальный диагноз проводится с муковисцидозом, при котором также присутствует недостаточность поджелудочной железы и повышенная частота инфекций. Однако у пациентов с МВ, как правило, отмечаются нормальные показатели общего анализа крови. У пациентов с МВ концентрация хлоридов пота аномально повышена (что выявляется по анализу хлоридов в поте), в то время как у больных с СШД состав пота нормален. Кроме того, для выявления МВ применяют молекулярно-генетические методы.

У большинства пациентов с СШД обнаруживается мутация гена SBDS в обеих копиях хромосомы 7. Исследования генных мутаций могут быть выполнены в лаборатории генетики Детской больницы в Торонто или в коммерческих лабораториях, таких как GeneDx ([www.qenedx.com](http://www.qenedx.com)) и Ambry Genetics ([www.ambrygen.com](http://www.ambrygen.com)). Недостаточность поджелудочной железы подтверждается снижением эластазы в кале (обычно <100) и увеличением количества жира в стуле (обычно отбирают один образец или серию образцов за 24 или 72 часа, документируя потребление жира). Эндоскопия с панкреатической стимуляцией такими агентами, как секретин и холецистокинин, как правило, используется для выявления дефицита амилазы, липазы и трипсिनогена, однако это исследование, по мнению многих врачей, ненадежно из-за сложности стимуляции высвобождения ферментов, сбора жидкости, а также анализа уровня ферментов. Более надежным считается прямое измерение уровня панкреатической изоамилазы и трипсिनогена в сыворотке крови. Эти анализы наиболее надежны, когда производятся в лаборатории, имеющей большой опыт работы с пациентами, страдающими СШД — например, в Детской больнице в Торонто. Так как нормальные референсные значения ферментов зависят от возраста детей, интерпретация результатов должна проводиться с осторожностью.

Некоторое количество пациентов было направлено к нам в Детскую больницу Цинциннати, в Медицинский центр трансплантации костного мозга, с наличием в анамнезе нейтропении или дисфункции костного мозга и аномалий стула, которые улучшались на фоне заместительной терапии ферментами поджелудочной железы; тем не менее, распространённых мутаций в гене SBDS у них обнаружено не было. При более тщательном тестировании у многих из этих пациентов не выявлено четких признаков недостаточности поджелудочной железы или патологий костного мозга; таким образом, клинический СШД у них отсутствовал. Тем не менее, некоторые пациенты действительно имеют клинический фенотип СШД, в то же время, не имея выявленных мутаций в гене SBDS; их собирательно обозначают термином «СШД-подобные». Не исключено, что некоторые из этих пациентов действительно страдают СШД. Возможно, более тщательное исследование соответствующего гена таких пациентов, в частности, путём секвенирования, поможет выявить его ранее неизвестную мутацию, способную вызывать это заболевание.

В Торонто ведутся работы по экспериментальному определению фактического уровня белка SBDS в группе СШД-подобных пациентов без известных мутаций гена SBDS. Существует предположение, что выявление пациентов с низким уровнем белка SBDS, но без известных мутаций соответствующего гена, может привести к открытию новых мутаций данного или даже иного гена. Возможно, дальнейшее тщательное обследование таких больных способно указать на альтернативный диагноз, однако для некоторых пациентов постановка известного клинического диагноза будет невозможна — по крайней мере, на данный момент. Дополнительные исследования на этих пациентах могут привести к выявлению новых генетических дефектов, обуславливающих их клинический фенотип.

## Лечение нейтропении

У многих больных с СШД нейтропения имеет настолько лёгкое течение, что клинические признаки увеличения частоты инфекций отсутствуют. Как правило, это пациенты, у которых абсолютное число нейтрофилов (АЧН) остаётся больше 1000/мкл. В целом, АЧН в диапазоне от 500 до 1000 приводит к небольшому увеличению частоты инфекций, но, как правило, не вызывает угрожающих жизни инфекций. Персистирующая тяжёлая нейтропения, с АЧН менее 500, как правило, приводит к значительному увеличению числа инфекций, некоторые из которых могут быть опасны для жизни. Пациенты с АЧН <200 имеют высокий риск развития заражения крови (бактериемии или сепсиса).

Пациенты с СШД, у которых большую часть времени АЧН составляет <500, особенно если повышение числа серьёзных инфекций клинически очевидно, могут быть кандидатами для терапии Г-КСФ подкожно для поддержания АЧН >500. Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) — это присутствующий в норме в крови цитокин, который регулирует выработку нейтрофилов и коммерчески доступен в виде инъекционных препаратов. Обычно целью терапии является достижение АЧН, постоянно превышающего 1000. Наш опыт работы в Детской больнице Цинциннати указывает, что обычно эта цель достигается у больных СШД при введении препарата по схеме пн-ср-пт в дозе 5 мкг/кг/инъекцию. Некоторым пациентам может потребоваться ежедневное введение по 10 мкг/кг, а у других достаточное значение АЧН может быть достигнуто на фоне менее частых инъекций или введения более низких доз Г-КСФ. Если пациент получает лечение по схеме пн-ср-пт, то анализ на АЧН следует проводить в понедельник перед введением инъекции с целью поддержания АЧН на уровне > 1000.

В прошлые годы высказывались опасения, что Г-КСФ может привести к развитию миелодиспластического синдрома или лейкоза. Тем не менее, имеющиеся данные не дают оснований для такого беспокойства. Пациенты, получавшие Г-КСФ, не подвержены более высокому риску рецидива острого миелобластного лейкоза. Больные с тяжёлой хронической нейтропенией, получающие Г-КСФ, не более подвержены прогрессированию до МДС или лейкоза, чем те, кто не получает терапию Г-КСФ (6). Однако пациенты с тяжёлой хронической нейтропенией, получающие более высокие дозы Г-КСФ, имеют более высокий риск прогрессирования до МДС или лейкоза. Скорее всего, это непосредственно связано не с терапией Г-КСФ, а с тяжестью поражения костного мозга (6). Цинциннатские медики рекомендуют перед началом терапии проводить аспирационную биопсию костного мозга всем пациентам, которым

назначено лечение Г-КСФ, чтобы подтвердить отсутствие аномальных клонов в костном мозге. Если клон не обнаружен, то терапию Г-КСФ можно считать безопасной. Наличие аномального клона будет означать, что болезнь уже прогрессировала до МДС или лейкоза. Такие пациенты подлежат более тщательному наблюдению, предполагающему более частые анализы крови и костного мозга, и, в зависимости от конкретной клинической картины, могут являться кандидатами для ранней трансплантации костного мозга.

У многих пациентов с СШД отмечается не только нейтропения, но и признаки сниженной функции нейтрофилов. У большинства нарушен хемотаксис (7). Хемотаксис — это направленное движение нейтрофилов к очагам инфекции. У таких пациентов могут наблюдаться более тяжелые инфекционные осложнения, не ограничивающиеся лишь осложнениями, обусловленными самой нейтропенией. Терапия Г-КСФ способна повысить количество нейтрофилов, но обычно не улучшает хемотаксис. Другой цитокин, ГМ-КСФ (гранулоцитарно-моноцитарно-колониестимулирующий фактор), улучшает хемотаксис нейтрофилов *in vitro* и, возможно, у пациентов. Таким образом, цинциннатские специалисты полагают, что пациентам с СШД, у которых на фоне лечения Г-КСФ произошло улучшение АЧН, однако частота бактериальных инфекций осталась повышенной, может быть назначен ГМ-КСФ, но только если тестирование показало нарушение хемотаксиса. Тем не менее, ГМ-КСФ имеет, как правило, больше побочных эффектов, чем Г-КСФ — в их числе повышенная утомляемость, нервозность и снижение аппетита. Кроме того, у некоторых пациентов, получавших ГМ-КСФ, количество эозинофилов заметно увеличилось. Применение ГМ-КСФ в течение одного-двух месяцев покажет, наблюдается ли улучшение картины инфекций и имеются ли какие-либо неприемлемые побочные эффекты. Обычно первоначально назначается доза в 250 мг/м<sup>2</sup> по схеме пн-ср-пт, а затем её корректируют для обеспечения наилучшего ответа при наименьшем количестве побочных эффектов.

Если пациент с тяжелой нейтропенией и частыми тяжелыми инфекциями не реагирует на терапию цитокинами, то следует рассмотреть возможность пересадки костного мозга.

### Лечение пирексии у пациентов с СШД

Пациенты с СШД, у которых отмечена нейтропения (АЧН < 1000 /мкл и, в особенности, < 500 /мкл), подвергаются повышенному риску развития тяжелых инфекций. Если АЧН < 200 /мкл, то риск бактериемии (наличия бактерий в крови) или сепсиса (тяжелых угрожающих жизни симптомов бактериемии) особенно высок. Кроме того, у многих пациентов с СШД нарушение хемотаксиса нейтрофилов может увеличить риск тяжелых инфекций из-за замедления миграции нейтрофилов в очаги инфекции. Таким образом, цинциннатские специалисты считают, что каждый пациент с СШД и нейтропенией должен быть незамедлительно обследован врачом.

> Если причин пирексии не обнаружено, то после общего анализа и посева крови врач может назначить дозу антибиотика, в частности, цефтриаксона, внутривенно или внутримышечно. В ожидании результатов посева крови врач может также дополнить антибиотик системного действия курсом антибиотика для приёма внутрь продолжительностью в несколько суток.

> Если у пациента имеются клинические признаки сепсиса (пониженное артериальное давление, нарушение кровообращения с посинением пальцев и губ, спутанность сознания, остекленевший взгляд), то пациент почти наверняка будет направлен в больницу и будет получать антибиотики широкого спектра действия в течение как минимум 48 часов; в это время врач будет наблюдать эффект антибиотиков и ожидать результатов посева крови.

> Пациенты с повышенной температурой тела при наличии установленного источника инфекции (напр., ангины или ушной инфекции) могут получать лечение пероральными антибиотиками при условии тщательного наблюдения в последующие дни по телефону или при посещении кабинета врача либо клиники до выздоровления.

> Если у пациента имеется установленный очаг инфекции, но состояние неудовлетворительно, то пациент, скорее всего, получит начальную дозу антибиотика, например, цефтриаксона, внутримышечно или внутривенно, а затем — полный курс лечения препаратом для приёма внутрь при тщательном наблюдении у врача. Кроме того, в зависимости от оценки состояния пациента врачом, может быть рекомендована госпитализация или назначение системных антибиотиков широкого спектра действия.

## Использование антибиотиков перед стоматологическими или хирургическими процедурами

Если пациент страдает нейтропенией ( $АЧН < 1000$  /мкл), то стоматолог вполне может назначить дозу антибиотика для приёма внутрь, например, амоксициллина, и ещё одну-две дозы после стоматологических процедур, чтобы предотвратить попадание в кровь бактерий из ротовой полости. Такой приём обычно рекомендуется даже при простой плановой чистке раз в полгода, так как при этом бактерии часто проникают в кровоток. Стоматолог должен рассмотреть целесообразность консультации с гематологом данного пациента по поводу применения выбранного антибиотика. Кроме того, хирург, который собирается выполнить хирургическую процедуру пациенту с нейтропенией, должен проконсультироваться с гематологом пациента, чтобы обсудить применение антибиотика для этой процедуры.

Стоматолога или хирурга следует поставить в известность о нарушениях хемотаксиса, которые часто наблюдаются у пациентов с СШД и которые дополнительно увеличивают риск инфекции, и без того повышенный за счёт низкого числа нейтрофилов. Действительно, пациент с тяжелым дефектом хемотаксиса, даже при нормальном числе нейтрофилов, может подвергаться значительной опасности инфицирования и должен рассматриваться как пациент с нейтропенией.

## Лечение других цитопений

У некоторых пациентов с СШД в конечном итоге развивается анемия или снижается количество тромбоцитов (наступает тромбоцитопения). Анемия приводит к повышенной утомляемости и бледности. Функция тромбоцитов — затыкать дыры в кровеносных сосудах. Таким образом, тромбоцитопения, особенно если количество тромбоцитов составляет менее 20 000/мкл, связана с повышенным риском появления гематом, кровотечений из носа и петехий (небольших красных пятен на коже, обусловленных появлением областей с точечными кровотечениями).

Тяжелую анемию (при уровне гемоглобина  $< 8$  мг/дл) обычно лечат переливанием эритроцитарной массы. Большинству пациентов, у которых костный мозг не производит эритроциты, требуются переливания эритроцитарной массы приблизительно раз в 3—4 недели. Эритроцитарную массу следует подвергнуть лейкофильтрации, чтобы удалить лейкоциты, способные вызвать такие реакции, как повышение температуры или крапивницу. Кроме того, лейкофильтрация позволит снизить риск сенсибилизации к антигенам HLA-комплекса (лейкоцитарным антигенам человека), которая может увеличить риск отторжения трансплантата костного мозга. Лейкоредукция эритроцитарной массы также снижает риск инфицирования цитомегаловирусом (CMV). После заражения CMV последний сохраняется в организме в неактивном состоянии и способен активироваться после трансплантации, вызывая опасную пневмонию. В большинстве банков крови доступны лейкоредуцированные единицы эритроцитарной массы.

Некоторые пациенты с анемией могут реагировать на терапию эритропоэтином (ЭПО) — вырабатываемым почками гормоном, регулирующим количество эритроцитов в крови. ЭПО, как правило, назначается в виде инъекции или инфузии 1-2 раза в неделю.

Тяжелую тромбоцитопению (число тромбоцитов  $< 20\,000$ /мкл) при наличии гематом или кровотечений обычно лечат переливанием тромбоцитов. Тромбоциты сохраняются в кровотоке лишь в течение 1-2 недель. Таким образом, если в организме пациента тромбоциты не производятся, то могут потребоваться еженедельные переливания. Тромбоциты также должны подвергаться лейкофильтрации по указанным выше причинам. Кроме того, в Цинциннати для лечения пациентов с недостаточностью костного мозга часто используются «аферезные» тромбоциты, полученные от одного донора, а не смешанные тромбоциты нескольких доноров. Аферезные тромбоциты получают выделением большого количества тромбоцитов из крови одного донора с помощью специального аппарата для афереза. Смешанные тромбоциты от одного донора получают, выделяя тромбоциты из 5 или 6 единиц обычной донорской крови. Таким образом, при использовании афереза пациент получает биологический материал лишь одного донора, в то время как при использовании смешанных тромбоцитов пациент контактирует с материалом 5-6 доноров. Итак, применение аферезных тромбоцитов снижает количество

Максим Иванов 19.6.2014 6:48

**Примечание [1]:** Скорее всего, ошибка в оригинале: по смыслу подходит «от нескольких доноров».



доноров данного пациента и, таким образом, уменьшает риск отторжения трансплантата. Большинство банков крови предоставляют аферезные тромбоциты по запросу.

Радиационная обработка препаратов крови для переливания пациентам с СШД, как правило, не требуется. Препараты крови подвергаются облучению для уничтожения в них лимфоцитов. Последние при переливании пациентам с низким иммунным статусом, в частности, после трансплантации костного мозга, могут привести к развитию реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — иммунной реакции донорских лимфоцитов против тканей реципиента препарата крови. РТПХ способна вызвать поражение кожи, диарею и гепатит и может привести к летальному исходу. Однако у пациентов с СШД лимфоцитарный иммунитет, как правило, в норме, что обуславливает очень низкий риск развития посттрансфузионной РТПХ. Однако в течение нескольких месяцев после пересадки и до восстановления иммунной системы все препараты крови следует облучать для профилактики РТПХ. В Цинциннати все препараты крови, предназначенные для введения пациентам с недостаточностью костного мозга, облучаются по двум причинам: 1) многие наши пациенты недавно перенесли трансплантацию, и мы стремимся минимизировать риск непреднамеренного введения необлучённых препаратов крови таким пациентам; 2) имеются данные, указывающие на то, что облучение препаратов крови, предназначенных для введения пациентам, получающим большие объёмы трансфузионной терапии после трансплантации, может снизить риск отторжения трансплантата. Однако в других ситуациях, при условии, что пациент не перенёс недавнюю трансплантацию, облучение не обязательно.

### **Лечение анемии при хирургических процедурах**

У некоторых пациентов с СШД анемия развивается в ходе патологического процесса. Нормальный уровень гемоглобина зависит от возраста и пола пациента; тем не менее, уровень гемоглобина <10 г/дл очевидно аномален для любого пациента. Анемия подвергает пациента риску ухудшения кислородобмена во время хирургической процедуры. Для обеспечения безопасности анестезии большинство анестезиологов требуют обеспечить у пациента уровень гемоглобина выше 10 г/дл или как минимум 8 г/дл. Таким образом, хирург или анестезиолог могут попросить провести пациенту переливание крови, чтобы обеспечить достаточный уровень гемоглобина перед анестезией.

Кроме того, если пациент страдает пневмонией, а уровень гемоглобина составляет <10 г/дл, то трансфузия может быть показана для улучшения оксигенации тканей организма.

### **Лечение тромбоцитопении при стоматологических или хирургических процедурах**

Некоторые пациенты с СШД могут страдать тромбоцитопенией (сниженным числом тромбоцитов), что подвергает пациента риску кровотечения при стоматологических или хирургических процедурах. Как правило, если число тромбоцитов выше 100 000/мкл, то переливание тромбоцитов не требуется, так как риск кровотечения невелик. Однако для крупных стоматологических или хирургических процедур уровень тромбоцитов у пациента должен составлять не менее 50 000/мкл. Некоторые хирургические и стоматологические процедуры характеризуются столь высоким риском кровотечения, что стоматолог или хирург могут потребовать обеспечить число тромбоцитов >75 000/мкл или >100 000/мкл — например, при экстракции зуба мудрости или проведении интраабдоминальной операции.

### **Лечение миелодиспластического синдрома (МДС)**

Миелодиспластический синдром — это клональное заболевание костного мозга, при котором клетки, как правило, не созревают с образованием нормально функционирующих клеток. У пациентов с МДС костный мозг характеризуется высокой насыщенностью клетками, аномальной морфологией и наличием определённых аномальных цитогенетических клонов. Однако если у пациента с синдромом недостаточности костного мозга, например, СШД, развивается МДС, то насыщенность костного мозга клетками может быть не повышена, а часто снижена по сравнению с нормой. Аномальные («диспластические») клетки могут относиться лишь к одной линии, в

частности, миелоидного или эритроидного происхождения, а могут восходить ко всем трём линиям (миелоидным, эритроидным и мегакариоцитарным (производящим тромбоциты) клеткам). Чем тяжелее дисплазия, тем выше доля аномальных «бластных» клеток, а чем больше линий задействовано, тем тяжелее прогноз МДС. При лёгкой дисплазии одной-двух линий клеток тщательное наблюдение можно вести с помощью анализа костного мозга приблизительно раз в полгода, однако при более тяжёлой дисплазии многих линий следует рассмотреть вопрос о трансплантации костного мозга. Если доля лейкоэмических бластов в костном мозге превышает 20%, то, по определению, пациент рассматривается как страдающий лейкемией, а не МДС. Таким пациентам, несомненно, следует проводить трансплантацию.

Ввиду риска развития МДС или лейкемии мы рекомендуем проводить у всех детей с СШД ежегодный анализ костного мозга, включающий как аспирацию, так и биопсию. Полученный костный мозг необходимо подвергнуть как стандартному цитогенетическому анализу, так и специализированному анализу с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) на предмет моносомии 7, делеции в 7q, изохромосомы 7, трисомии 8 и делеции в 20q. Обнаружение моносомии 7, делеции в 7q, изохромосомы 7 или трисомии 8 служит угрожающим признаком и обычно говорит о прогрессировании до МДС или лейкемии. Однако наличие изохромосомы 7 и делеции в 20q наблюдалось и без прогрессирования до МДС или лейкемии. Действительно, некоторые пациенты могут являться носителями одной из этих аномалий в течение многих лет, не проявляя симптомов прогрессирования к МДС. Всех пациентов, у которых клоны выявлены методом цитогенетического анализа или FISH, следует наблюдать чаще — как минимум раз в 6 месяцев, с повторными анализами костного мозга и общими анализами крови, чтобы исключить прогрессирование до МДС или лейкемии. При выявлении клона разумно рассмотреть вопрос о направлении в центр трансплантологии, в котором уже проведён ряд успешных трансплантаций при СШД, для начального обследования и HLA-типирования, чтобы начать поиск потенциального донора на случай возникновения потребности в трансплантате.

Таким образом, по нашему мнению, для пациента с МДС и признаками наличия клона с моносомией 7, делецией в 7q или трисомией 8, особенно если по данным FISH клон составляет более 10%, следует рассмотреть вопрос о трансплантации костного мозга даже при отсутствии признаков МДС или лейкемии. Кроме того, если клон, выявленный во время предыдущих анализов костного мозга, распространяется, о чём говорят данные последующих анализов, то следует рассмотреть вопрос о трансплантации костного мозга. Мы полагаем, что у таких пациентов со временем разовьётся МДС или лейкемия; таким образом, им лучше провести трансплантацию до развития выраженного МДС или лейкемии. После появления симптомов МДС или лейкемии вылечить пациента с помощью трансплантации становится сложнее.

Пациентов с признаками наличия клонов с изохромосомой 7 или делецией в 20q, но без признаков МДС или лейкемии, следует тщательно наблюдать, проводя общие анализы крови ежемесячно или каждые 2 месяца и анализы костного мозга не реже, чем каждые 6 месяцев. При выявлении признаков МДС, лейкемии или появлении других клонов, сопряжённых с более высоким риском, следует рассмотреть вопрос о трансплантации.

Число форменных элементов крови у пациента с СШД, ранее бывшее стабильным, может быстро снизиться — в течение всего нескольких недель или месяцев. Это может быть обусловлено прогрессирующей аплазией костного мозга или может свидетельствовать о прогрессировании до МДС или лейкемии. Мы полагаем, что всем пациентам, у которых уровень гемоглобина или число тромбоцитов было нормальным, а затем явно снизилось, следует провести анализ костного мозга, чтобы исключить развитие цитогенетически аномального клона, МДС или даже лейкемии. У некоторых пациентов в конце концов может возникнуть МДС или лейкемия, но это обычно происходит в возрасте старше 20 лет. Однако описаны даже случаи тяжёлой панцитопении у детей до 2 лет и раннего развития МДС или лейкемии у детей с СШД.

Если на момент выявления дисплазии костного мозга пациент получает лечение цитокином, в частности, Г-КСФ, то цитокин следует отменить, а через один-два месяца повторить анализ костного мозга. У некоторых пациентов диспластические изменения костного мозга могут исчезнуть. Однако если отмена Г-КСФ снова приводит к тяжёлой нейтропении, то следует рассмотреть вопрос о пересадке костного мозга, так как повторное назначение Г-КСФ, вероятно, снова приведёт к серьёзной дисплазии костного мозга. Для всех пациентов с тяжёлой

панцитопенией или тяжёлой нейтропенией на фоне терапии цитокинами, приводящей к частым или тяжёлым инфекциям, следует рассмотреть вопрос о трансплантации костного мозга. Как правило, МДС, наблюдающийся при СШД, перед трансплантацией не лечат каким-либо видом химиотерапии.

### Лечение лейкемии

Если у пациента с СШД лейкемия, характеризующаяся >20% злокачественных бластов в костном мозге, развивается либо *de novo*, либо вследствие прогрессирования МДС, то терапией выбора является трансплантация. Вопрос о назначении индукционной химиотерапии или попытках добиться ремиссии или циторедукции лейкемии до начала подготовительной терапии перед трансплантацией является открытым. Разумным представляется использование стандартной индукционной терапии, в частности, ДАЭ (дауномицин, арабинозилцитозин и этопозид), хотя из-за опасности тяжёлого токсического эффекта могут использоваться меньшие дозы, чем обычно. Для пациентов с небольшой долей бластов или пациентов в плохом клиническом состоянии может быть возможна непосредственная трансплантация без какой-либо индукционной терапии. Риск органотоксичности и инфекций следует соизмерять с риском рецидива после трансплантации.

Если у пациента с СШД развивается лейкемия, то, вероятно, наилучшим вариантом будет немедленное направление пациента в центр трансплантологии, имеющий богатый опыт работы с пациентами, страдающими СШД, чтобы решение об использовании циторедуктивной химиотерапии могло быть принято в контексте планирования трансплантации и поиска донора.

### Трансплантация костного мозга при СШД

С точки зрения цинциннатских специалистов, обзор литературы по трансплантации пациентам с СШД убедительно указывает на то, что пациенты с СШД подвергаются более высокому риску сердечной и лёгочной недостаточности, если в рамках предтрансплантационной подготовительной терапии назначается циклофосфамид или тотальное облучение. Ниже приведены полученные данные.

В литературе описано 46 пациентов, которым проведена трансплантация костного мозга (ТКМ) по поводу СШД и для которых в журнальных статьях имеются индивидуальные данные, достаточные для проведения анализа (8-28). Среди этих 46 пациентов основной причиной летальности была органотоксичность, особенно сердечная и лёгочная недостаточность. Согласно опубликованным данным, 55% пациентов выжили после трансплантации при продолжительности наблюдения 24 месяца. Цинциннатские исследователи провели мета-анализ данных, содержащихся в этих статьях. Выживаемость после ТКМ по поводу аплазии составляет 88%, однако оказывается ниже для пациентов с МДС или лейкемией, что указывает на важность трансплантации до развития выраженного МДС или лейкемии. Выживаемость после трансплантации от совместимого донора-брата или сестры составляет приблизительно 62%, а при трансплантации от неродственного донора — около 58%. Из 27 пациентов, получивших циклофосфамид в качестве подготовительной терапии, через 24 месяца выжило 46%. Из 18 пациентов, получивших тотальное облучение, выжил 41%. Из 14, получивших как циклофосфамид, так и облучение, через 2 года после трансплантации выжило лишь 28%. Большинство летальных исходов обусловлены лёгочной или сердечной недостаточностью.

## Графики выживаемости Каплана-Мейера

Графики выживаемости Каплана-Мейера для 46 пациентов, описанных в литературе, в т.ч. 7 пациентов из Цинциннати.

Рисунок 1.

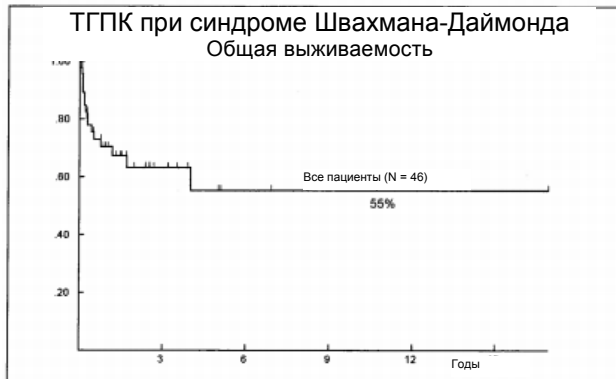


Рисунок 2.

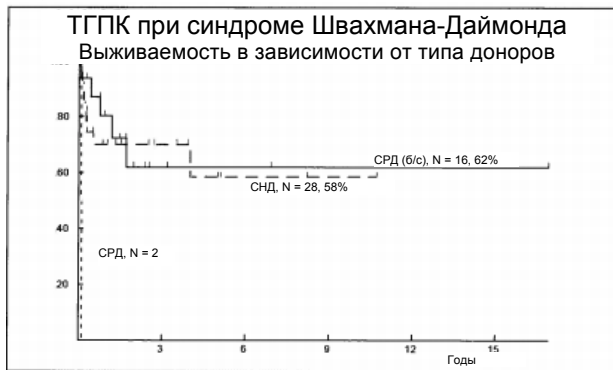


Рисунок 3.

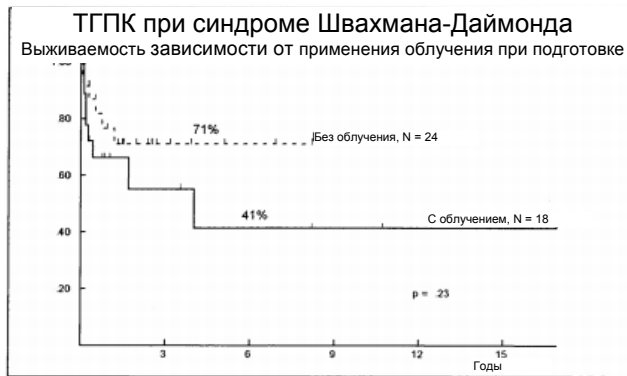


Рисунок 4.

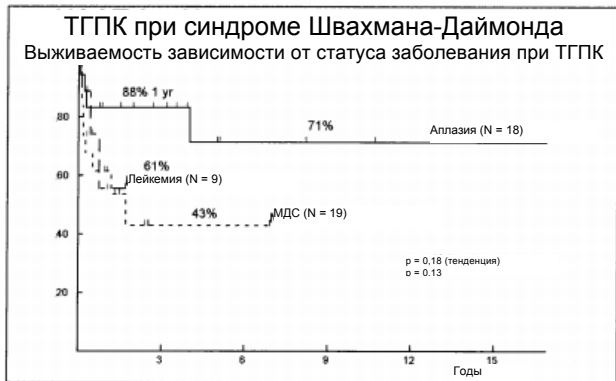


Рисунок 5.

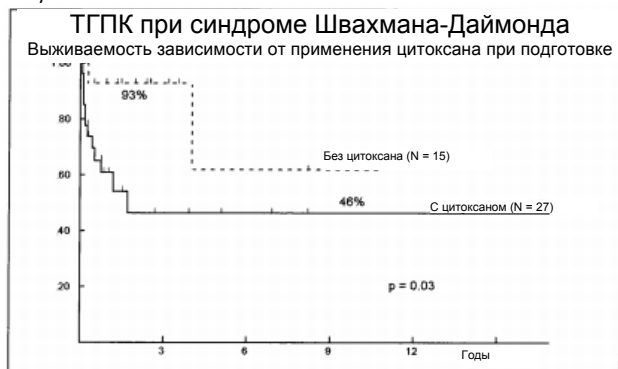
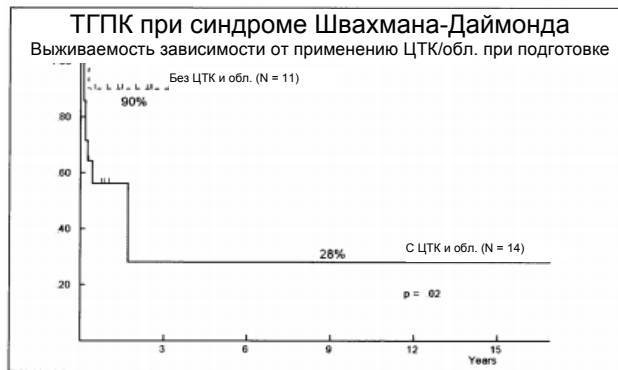


Рисунок 6.



В отчёте о 26 пациентах из Европейского регистра трансплантации костного мозга без конкретных данных по отдельным пациентам приводятся схожие общие результаты (29-30). Общая выживаемость составила 65%. Летальные исходы вследствие органотоксичности, особенно кардио- и пульмонотоксичности, наблюдались у 35% пациентов. Смертность за счёт токсических эффектов была выше у пациентов, которым трансплантация проводилась по поводу МДС или лейкемии, чем у тех, которым она проводилась по поводу аплазии костного мозга (56% и 19% соответственно). Выживаемость после лечения, включавшего облучение, составляла лишь 20%, а среди тех, кто не подвергался облучению, — 67%.

В свете низкой выживаемости после лечения циклофосфамидом и/или облучением, а также высокого риска пульмоно- или кардиотоксичности, цинциннатские специалисты по трансплантации приняли решение об использовании схемы, не включающей ни то, ни другое (10, 31). На данный момент трансплантация проведена 7 пациентам, в т.ч. трём — от неродственного донора. Все пациенты выжили, ни у одного не отмечена существенная пульмоно- или кардиотоксичность. Проводившаяся этим пациентам подготовительная терапия включала комбинацию флударабина, мелфалана и моноклонального антитела Кампат. У всех пациентов полностью прижились донорские клетки. Существенной РТПХ не наблюдалось. Токсичность во время и после трансплантации была минимальной. На данный момент у пациента с развившейся лейкемией и 4 пациентов с МДС не наблюдается каких-либо признаков рецидива клонального заболевания. У всех 7 пациентов перед трансплантацией наблюдалось наличие цитогенетически аномальных клонов и низкая концентрация форменных элементов крови.

Три из четырёх пациентов, которым в Айовском университете проведена трансплантация по той же схеме, также выжили и не испытывали проявлений тяжёлой токсичности (18, 28). Один пациент умер из-за осложнений хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Таким образом, важно отметить, что пациенты с СШД, подвергающиеся трансплантации, должны получить подготовительный курс терапии, исключающий высокодозовое тотальной облучение и циклофосфамид. Вероятно, в интересах пациента трансплантацию следует провести в центре, обладающем опытом по трансплантации именно пациентам с СШД в условиях пониженной интенсивности подготовительной терапии. Если у пациента уже имеются признаки наличия клона, МДС, лейкемии, тяжёлой нейтропении, резистентной к Г-КСФ или панцитопении (апластической анемии), то важно заранее связаться с таким трансплантологическим центром, чтобы направляющий гематолог и трансплантологи могли координировать лечение.

## Литература

1. Bodian M, Sheldon W, Lighwood R. Congenital hypoplasia of the exocrine pancreas. Act Paediatr 53:282, 1964
2. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, Khaw KT. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. J Pediatr 1964; 65:645

3. Goobie S, Popovic M, Morrison J, et al. Shwachman-Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. *Am J Hum Genet* 698:1048, 2001
4. Popovic M, et al. Fine mapping of the locus for Shwachman-Diamond syndrome at 7q11, identification of shared disease haplotypes, and exclusion of TPST1 as a candidate gene. *Eur J Hum Genet* 10:250, 2002
5. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* 33:97, 2003
6. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 107:4628, 2006
7. Stepanovic V, Wessels D, Goldman FD, et al. The chemotaxis defect of Shwachman-Diamond syndrome leukocytes. *Cell Motil Cytoskeleton* 57:158, 2004
8. Arseniev L, Diedrich H, Link H. Allogeneic bone marrow transplantation in a patient with Shwachman-Diamond syndrome. *Ann Hematol* 1996 Feb;72(2):83-4.
9. Barrios N, Kirkpatrick D, Regueira O, et al. Bone marrow transplant in Shwachman Diamond syndrome. *Br J Haematol*. 1991 Oct;79(2):337-8
10. Bhatla D, Davies SM, Harris RE, et al. Reduced Intensity Conditioning is Safe and Effective for Transplantation of Patients with Shwachman Diamond Syndrome. *Blood*. 2007;108:—a,
11. Bunin N, Leahey A, Dunn S. Related donor liver transplant for veno-occlusive disease following T-depleted unrelated donor bone marrow transplantation. *Transplantation* 1996; 61:664-666
12. Cipolli M, D'Orazio C, Delmarco A et al. Shwachman's syndrome: pathomorphosis and long-term outcome. *J Pediatr Gastroenterology Nutr* 1999; 29: 265-272.
13. Cunningham J, Sales M, Pearce A, et al. Does isochromosome 7q mandate bone marrow transplant in children with Shwachman-Diamond syndrome? *Br J Haematol*. 2002 Dec;119(4):1062-9.
14. Davies S, Wagner J, Defor T et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children and adolescents with aplastic anemia or myelodysplasia. *Br J Haematol* 1997; 96: 749-756.
15. Dokal I, Rule S, Chen F, Potter M, et al. Adult onset of acute myeloid leukaemia (M6) in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol*. 1997 Oct;99(1):171-3.
16. Donadieu J, Michel G, Merlin E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond syndrome: experience of the French neutropenia registry. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Nov;36(9):787-92
17. Faber J, Lauener R, Wick F, et al. Shwachman-Diamond syndrome: early bone marrow transplantation in a high risk patient and new clues to pathogenesis. *Eur J Pediatr*. 1999 Dec; 158(12):995-1000.
18. Fleitz J, Rumelhart S, Goldman F, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29:75-79.
19. Hsu JW, Vogelsang G, Jones RJ, et al. Bone marrow transplantation in Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Aug;30(4):255-8.
20. Mitsui T, Kawakami T, Sendo D, et al. Successful unrelated donor bone marrow transplantation for Shwachman-Diamond syndrome with leukemia. *Int J Hematol*. 2004 Feb;79(2): 189-92.
21. Okcu F, Roberts WM, Chan KW. Bone marrow transplantation in Shwachman-Diamond syndrome: report of two cases and review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Apr;21(8):849-51.
22. Park SY, Chae MB, Kwack YG, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in Shwachman-Diamond syndrome with malignant myeloid transformation. A case report. *Korean J Intern Med*. 2002 Sep;17(3):204-6.
23. Sauer M, Zeidler C, Meissner B et al. Substitution of cyclophosphamide and busulfan by fludarabine, treosulfan and melphalan in a preparative regimen for children and adolescents with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Feb;39(3):143-7.
24. Seymour J, Escudier S. Acute leukemia complicating bone marrow hypoplasia in an adult with Shwachman's syndrome. *Leuk Lymphoma* 1993; 12: 131-135.
25. Smith OP, Chan MY, Evans J, Veys P. Shwachman-Diamond syndrome and matched unrelated donor BMT. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Nov;16(5):717-8.

26. Smith OP, Hann IM, Chessells JM et al. Haematological abnormalities in Shwachman- Diamond syndrome. Br J Haematol 1996; 94: 279-284.
27. Tsai PH, Sahdev I, Herry A, et al. Fatal cyclophosphamide-induced congestive heart failure in a 10-year-old boy with Shwachman-Diamond syndrome and severe bone marrow failure treated with allogeneic bone marrow transplantation. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1990 Winter;12(4):472-6.
28. Vibhakar R, Radhi M, Rumelhart S, et al. Successful unrelated umbilical cord blood transplantation in children with Shwachman-Diamond syndrome. Bone Marrow Transplant. 2005 Nov;36(10):855-61.
29. Cesaro S, Oneto R, Messina C, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond disease: a study from the European Group for blood and marrow transplantation. Br J Haematol. 2005 Oct;131(2):231-6
30. Cesaro S, Guariso G, Calore E et al. Successful unrelated bone marrow transplantation for Shwachman-Diamond syndrome. Bone Marrow Transplant 2001; 27: 97-99.
31. Bhatla D, Davies SM, Shenoy S, et al. Reduced intensity conditioning is safe and effective for transplantation of patients with Shwachman Diamond syndrome. In Press, Bone Marrow Transplant, 2008.

**Glossary:**

**Absolute Neutrophil Count (ANC)** - The ANC is calculated by multiplying the total white count by the percentage of neutrophils + bands. For example, If the total white count is 4000 and the percentage of neutrophils is 20% and bands is 5%, then the ANC would be  $4000 \times [.20 + .05] = 1000$ .

**Acute Myeloblasts Leukemia (AML)** - Leukemia of the neutrophil-forming white blood cells. These immature myeloid cells (myeloblasts) are increased in numbers (>20%). The normal percentage of myeloblasts in the marrow is <5%.

**Anemia** - A low number of red cells in the blood. Red blood cells carry the oxygen picked up in the lungs to the tissues and the carbon dioxide back to the lungs for release back into the air. Anemia is when the hemoglobin level is below the norms for age. Anemia usually requiring transfusion is a level <8 gm/dL.

**Apheresis** - A method of selectively removing a blood component such as platelets from a donor's blood. The donor's blood is circulated into a centrifuge machine which separates out the blood component desired and the rest is given back to the donor. Apheresis machines are also used to obtain marrow stem cells from normal donors for use in bone marrow transplantation.

**Aplastic Anemia** - Failure of the production of red blood cells, neutrophils, and platelets by the bone marrow. Severe aplastic anemia is defined as 2 of the following: an ANC <500, a platelet count <20,000, and a hemoglobin <8 (or an absolute reticulocyte count <40,000) in the presence of a marrow with low cellularity and without evidence of leukemia or MDS.

**Bacteremia** - The presence of bacteria in the blood stream.

**Blast Cells** - Early marrow progenitor cells. Abnormal leukemic blast cells are the cells which characterize leukemia or MDS. Normal marrows may contain up to 5% normal blast cells. MDS marrow generally contain <20% abnormal clonal blast cells. Acute leukemic marrow generally contains >20% abnormal clonal blast cells.

**Bone Marrow Aspirate and Biopsy** - A procedure often performed under brief general anesthesia or heavy conscious sedation to remove a sample of liquid marrow in a syringe (aspirate) and a thin solid marrow core (biopsy) usually from the marrow space of the hip bones. These samples are then analyzed to look at the type of cells present, to identify MDS or leukemia, and to determine the cellularity of the marrow.

**Bone Marrow Transplant (Allogeneic)** - Replacement of a patient's marrow by the marrow of another individual

**Matched Sibling Donor Transplant** - A bone marrow transplant in which the donor is an HLA-matched sibling. There is a one in four chance that a full sibling will match by HLA typing.

**Unrelated Donor Transplant** - A bone marrow transplant in which the donor is an unrelated donor who has volunteered to donate through the NMDP or other such organization. A donor is selected who has the closest HLA match to the patient. Other factors such as age, CMV status, and sex are often taken into consideration in choosing a donor. An unrelated donor transplant generally carries with it a higher risk of graft rejection and GVHD. Marrow stem cells may be obtained by marrow "harvest"



from the hip bones in surgery, by apheresis, or from an unrelated cord blood collected at the time of a baby's birth.

Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell therapy - An antibody which is highly immunosuppressive and when given pre-transplant can reduce the risk of graft rejection and GVHD.

Chemotaxis - The directed movement of neutrophils to sites of infection.

CMV (Cytomegalovirus) - A virus which is common in the population which, once a person gets it, does not go away. It stays in an inactive state unless the immune system is damaged, such as temporarily occurs with bone marrow transplant. The virus then may grow rapidly and lead to a severe pneumonia or other problems. CMV can be transmitted on the white cells contained in a blood transfusion.

Leukofiltration can remove almost all of this virus from blood components and prevent the acquisition of CMV from the transfusion.

Cystic Fibrosis (CF) - A hereditary disease associated with the production of thick mucous in the airways, worsening lung function over time, and increased infections of the lungs. CF patients also have damage to the pancreas by thick secretions which leads to pancreatic insufficiency similar to that seen in SDS.

Cytogenetic Clones - An abnormal group of cells in the marrow all derived from one single abnormal cell and identified by standard cytogenetics or FISH analysis. These clones may grow and progress to MDS or leukemia.

Monosomy 7 - Only one copy of chromosome 7. Often associated with MDS or leukemia.

7q deletion - Loss of part or all of the long arm of chromosome 7. Often associated with MDS or leukemia.

20q deletion - Loss of part or all of the long arm chromosome 20. Often seen in SDS patients but not as likely to progress to MDS or leukemia.

Isochome 7 - A duplication of the long arm of chromosome 7 around the centromere. Often seen in SDS patients but not as likely to progress to MDS or leukemia.

Trisomy 8 - Three copies of chromosome 8. Often associated with MDS or leukemia

Cytoreduction - A reduction in the amount of leukemia present in the marrow usually by giving chemotherapy to the patient.

Cyclophosphamide (Cytoxan) - A standard cytotoxic chemotherapy drug which is often used in marrow transplant preparative therapy.

Diabetes - A disease associated with high sugar levels in the blood due to inadequate production of insulin by the pancreas or an inability of the cells of the body to adequately respond to normal amounts of insulin.

Donor Exposures - The number of blood component transfusions a patient has received from different donors. The larger the number of donor exposures, the greater the risk of graft rejection after a marrow transplant.

Donor Search - The search done to find a donor for a bone marrow transplant.

Dysplasia - Disordered appearance of the bone marrow cells recognizable under the microscope

Endoscopy with Pancreatic Stimulation - A surgical procedure in which a tube is put down into the first part of the small intestine and a chemical is squirted into the area to cause the release of pancreatic enzymes by the pancreas. The levels of those enzymes are then measured in the fluid sucked out through the tube.

Engraftment - The growth of the new donor marrow cells in the patient. The goal is to achieve 100% donor engraftment, i.e., all the cells in the marrow are of donor origin.

Erythroids - The precursor cells in the marrow of the red blood cells.

Erythropoietin (EPO) - The cytokine in the blood produced by the kidneys which regulates the number of red cells in the blood. It is commercially available for injection or infusion.

European BMT Registry (EMBT) - The registry in Europe for bone marrow transplants.

Fecal Elastase - A test of the amount of the enzyme elastase in the stool, which is usually quite low (<100) in patients with SDS.

Fecal Fat - A measure of the amount of fat excreted in the stool over a defined amount of time either calculated as the number of grams in a 24 hour period of time, or the percentage of the oral intake of fat.

FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) - A method of identifying small percentages of abnormal cells by lighting up specific chromosomes in each cell with a fluorescent dye. Special dyes are available to stain

many parts of the human chromosomes. Generally, in SDS patients, FISH studies are done to identify the common cytogenetic abnormalities seen in SDS patients. Generally, 300 to 500 cells are counted, thus providing a high sensitivity to identify small clones.

Fludarabine - A chemotherapy drug which is highly immunosuppressive and capable of reducing the risk of graft rejections.

G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) - The cytokine produced by the body which regulates the number of neutrophils in the blood. This cytokine is commercially available as a shot or infusion.

GM-CSF (Granulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor) - The cytokine in the body which regulates the growth and development of neutrophils and monocytes. This cytokine is commercially available as a shot or infusion.

Graft Rejection - Loss of the bone marrow graft after donor engraftment has already been documented. Graft rejection is usually immunological, i.e., caused by the patients lymphocytes which destroy the donor marrow stem cells.

Graft vs. Host Disease (GVHD) - Immune attack of the bone marrow donor lymphocytes against the tissues of the patient, often causing severe skin rashes, diarrhea, and hepatitis.

Acute GVHD - GVHD which occurs early after transplant, usually before day +100 and most commonly leads to rash, diarrhea, and hepatitis. It can be fatal.

Chronic GVHD - GVHD which occurs late, usually past day +100 after transplant, which is often chronically debilitating with skin damage and damage to many organs such as joints and muscles. Death may occur usually from infection.

HLA (Human Leukocyte Antigens) - The antigens on blood cells which are used to match a donor to a recipient for a transplant. If the antigens are not adequately matched, then the risk of GVHD and graft rejection are increased.

IBMTR - The International Bone Marrow Transplant Registry collects data on most of the transplants in the United States.

Induction Chemotherapy - The chemotherapy given to try to put a patient with leukemia into remission.

Irradiation of Blood Products - Irradiation of blood products kills the lymphocytes which can cause graft vs. host disease in an immune deficient patient.

Isoamylase - One of the digestive enzymes produced by the pancreas.

Leukemia - A clonal disorder of the marrow where the cells in the marrow are very abnormal with greater than 20% abnormal blasts in the acute leukemias. Cancer of the bone marrow.

Leukofiltration - A process of removing the white cells out of a blood product such as red cells or platelets.

Lymphocytes - The white blood cells which are distinct from neutrophils. These cells provide us most of our immunity to viral infections. The lymphocytes also can mediate GVHD or graft rejection.

Megakaryocytes - The precursor cells in the marrow of platelets.

Metaphaseal Chondrodysplasia - Flaring and damage to the end of the long bones.

Myelodysplastic Syndrome (MDS) - A disordered production of blood cells in the marrow which is clonal in origin. The cells in the marrow usually appear abnormal. Cytogenetics are usually abnormal as well. The number of blasts is less than 20%.

Myeloblasts - the early precursor cells of myeloid cells (neutrophils, monocytes). Normal marrow contains up to 5% normal myeloblasts. Higher percentages of abnormal myeloblasts indicates the presence of leukemia.

Myeloids - The precursor cells in the marrow of neutrophils and monocytes.

National Marrow Donor Program - The organization in the USA which provides volunteer unrelated donors for transplant.

Neutropenia - A low number of the cells in the blood which fight infections due to bacteria and fungi, usually defined as less than the norms for age. Mild neutropenia is defined as <1000/uL of blood, severe as <500/uL and very severe as <200/uL. Infections are mildly increased between 500 and 1000, frequent below 500, and often life threatening below 200.

Organ Toxicity - Damage to the major organs by the transplant preparative therapy. Heart Failure - Damage to the heart muscle by the transplant preparative therapy.

Pulmonary Failure - Damage to the lung tissue by the transplant preparative therapy.

Kidney Failure - Damage to the kidneys by the transplant preparative therapy. Liver Failure - Damage to the liver by the transplant preparative therapy.

Pancreatic Enzyme Replacement - Giving pancreatic enzymes by mouth prior to eating to aid in digestion.

Pancreatic Insufficiency - An inadequate production of the enzymes of digestion by the pancreas.

Platelet Transfusions - Transfusion of platelets into a patient.

Single Donor Apheresis Platelets - Platelets for transfusion which have been obtained by apheresis.

Usually equivalent to about 5 or 6 random donor units. Pooled Random Donor Platelets - Platelets for transfusion which have been prepared by removing the platelets from single units of blood donated by blood donors. It usually takes about 5 or 6 units of such platelets to transfuse a number of platelets equivalent to a single donor apheresis unit.

Preparative Therapy - A combination of chemotherapy and/or irradiation given to a patient prior to bone marrow transplantation to immunosuppress the patient in order to prevent graft rejection and to clear the patient's marrow of abnormal or cancerous cells.

Red Cell Transfusions - Transfusion in the blood stream of red cells from a blood donor.

Relapse - Regrowth of the leukemia to the point that again it can be identified under the microscope on a bone marrow sample.

Remission - A reduction in the amount of leukemia present in the marrow to the point that it cannot be identified under the microscope on a bone marrow sample.

SBDS Gene - The gene which is responsible for 90% or so of patients with SDS. The gene is located on chromosome 7.

SBDS Protein - The protein produced by the SBDS gene which is either very low or nonfunctional in SDS. The actual function of the protein is not yet clearly known.

SDS-Like - A disease which appears to be SDS with pancreatic insufficiency and marrow dysfunction, but in which no SBDS mutations have been identified to explain the disease.

Sepsis - The presence of bacteria in the blood stream associated with severe symptoms such as low blood pressure, high or low temperatures, confusion, and severe prostration.

Short Stature - Being shorter than the norms, based on standardized growth charts.

Standard Cytogenetics - A method of looking at all the chromosomes in the phase of cell division when the chromosomes are identifiable one from another. Generally, only about 20 cells can be easily counted, thus the sensitivity is low when compare to FISH.

Thoracic Dystrophy - Narrow chest and abnormal appearance of the ribs with flaring (widening) of the ribs at the ends. The chest cavity may be so narrow that respiration is compromised.

Thrombocytopenia - A low number of platelets in the blood. Platelets help prevent and stop bleeding.

Thrombocytopenia is usually defined as around  $<135,000/\mu\text{L}$ . If the count is  $<100,000$ , there is some mild increased risk of bleeding with trauma. Most surgeons want a platelet count  $>50,000$  for procedures, or even higher. Counts  $<20,000$  may be associated with spontaneous bleeding. Below 10,000 the risk is very high.

Total Body Irradiation - The irradiation of the whole patient to kill off the lymphocytes which can cause graft rejection and also to destroy the MDS or leukemia or the patient's dysfunctional marrow prior to a transplant.

Trypsinogen - One of the digestive enzymes produced by the pancreas.

This publication is intended for use by medical professionals and as an aid to parents of children with SDS. SDA cannot be held liable for results stemming from the practical use of this information.

Shwachman-Diamond America 931 -B South Main St. #332 Kernersville, N.C. 27284 336-423-8158

shwachmandiamondamerica@embarqmail.com

[www.shwachmandiamondamerica.org](http://www.shwachmandiamondamerica.org)