

**Предоставлено для некоммерческого использования в исследовательских и образовательных целях. Не предназначено для воспроизведения, распространения или коммерческого использования.**

## **Синдромы недостаточности костного мозга**

Приглашенные редакторы

Grover C. Bagby, MD

Gabrielle Meyers, MD

**Гематологическая / онкологическая врачебная практика в Северной Америке  
(Hematology/Oncology Clinics of North America)**

Апрель 2009 г. / Том 23 / № 2

Эта статья была опубликована в журнале Elsevier. Прилагаемая копия была предоставлена автору для внутреннего некоммерческого использования в целях исследования и обучения, в том числе для инструктирования в учреждении, где работает автор, и для показа статьи коллегам.

Использование статьи в других целях, в том числе ее воспроизведение и распространение, продажа или лицензирование копий, публикация статьи на личном веб-сайте, веб-сайте учреждения или третьих сторон запрещены.

В большинстве случаев авторам разрешается разместить их версию статьи (например, в формате Word или Tex) на личном веб-сайте или в архиве учреждения.

Дополнительная информация по правилам Elsevier относительно архивирования и обращения с рукописями размещена по адресу:

<http://www.elsevier.com/copyright>

# Синдром Швахмана-Даймонда: обзор клинических проявлений, молекулярных патогенетических механизмов, диагностики и лечения

Lauri Burroughs, MD<sup>a,b\*</sup>, Ann Woolfrey, MD<sup>b,c</sup>, Akiko Shimamura, MD, PhD<sup>b,d</sup>

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

- Синдром Швахмана-Даймонда
- Апластическая анемия
- Наследственная недостаточность костного мозга
- Склонность к раковым заболеваниям
- Пересадка гемопоэтических клеток
- Нейтропения

Синдром Швахмана-Даймонда (СШД) — редкое системное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу и характеризующееся недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы, нарушением гемопоэза и предрасположенностью к лейкозу. Другие клинические проявления включают заболевания скелета, иммунной системы, печени и сердца. Примерно у 90% пациентов с клиническими проявлениями СШД имеются биаллельные мутации в сохранившемся в ходе эволюции гене SBDS (Shwachman-Bodian-Diamond Syndrome<sup>1</sup>) в 7-й хромосоме.<sup>1</sup> Белок SBDS принимает участие в биогенезе рибосом и в стабилизации митотических веретен, хотя его точная функция на молекулярном уровне не известна. Эта статья посвящена клиническим проявлениям данного заболевания, способам его диагностики, ведению в клинической практике и лечению больных СШД.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

### *Гематологические показатели*

Гематологические проявления у пациентов с СШД описаны несколькими группами экспертов.<sup>2-5</sup> Наиболее частым нарушением работы системы крови, встречающимся у 88–100% пациентов с СШД, является нейтропения, обычно определяемая как количество нейтрофилов менее  $1500 \times 10^9/\text{л}$ . Примерно у трети пациентов имеется хроническая нейтропения, у других двух третей — рецидивирующая нейтропения.

Работа была частично спонсирована грантами Национального института здравоохранения (NIH) P01 HL36444, K23 HL085288 и R01 HL079582.

<sup>a</sup> Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1100 Fairview Avenue North, D1-100, PO Box 19024, Seattle, WA 98109-1024, USA (США)

<sup>b</sup> Department of Pediatrics, University of Washington, Seattle, WA, USA (США)

<sup>c</sup> Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1100 Fairview Avenue North, D5-380, PO Box 19024, Seattle, WA 98109-1024, USA (США)

<sup>d</sup> Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1100 Fairview Avenue North, D2-100, PO Box 19024, Seattle, WA 98109-1024, USA (США)

\* Автор, отвечающий за переписку. Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1100 Fairview Avenue North, D1-100, PO Box 19024, Seattle, WA 98109-1024 (США)

Адрес электронной почты: [lburroug@fhcrc.org](mailto:lburroug@fhcrc.org) (L. Burroughs).

Hematol Oncol Clin N Am 23 (2009) 233-248

doi:10.1016/j.hoc.2009.01.007

[hemonc.theclinics.com](http://hemonc.theclinics.com)

0889-8588/09/\$ — см. титульные элементы © 2009 Elsevier Inc. Все права защищены.

1 Shwachman-Bodian-Diamond Syndrome – синдром Швахмана-Бодиана-Даймонда (прим. пер.).

У 42–82% пациентов также отмечена анемия, нормохромная, нормоцитарная или макроцитарная, в сочетании с ретикулоцитопенией. Тромбоцитопения (тромбоциты  $<150 \times 10^9/\text{л}$ ) отмечена у 24–88% пациентов и может приводить к кровотечениям с летальным исходом. Как и при других синдромах недостаточности костного мозга, примерно у 80% больных СШД повышен уровень гемоглобина F, что, вероятно, является признаком нагрузки на гемопоэз. Цитопении обычно наблюдаются в раннем возрасте, но отмечались и у взрослых пациентов.<sup>6</sup> У 10–65% пациентов наблюдается панцитопения, у некоторых — апластическая анемия.<sup>7</sup> Состояние костного мозга варьируется: у пациентов может наблюдаться пониженное, нормальное или повышенное количество клеток в костном мозге. Насыщенность костного мозга клетками следует интерпретировать в контексте результатов общего анализа крови, поскольку насыщенность может быть неоднородной, а на результаты анализа может влиять вариабельность отбора проб.

### ***Миелодиспластический синдром и злокачественные новообразования***

Как и при других синдромах недостаточности костного мозга, при СШД повышен риск миелодисплазии и злокачественного перерождения, в частности, с развитием острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).<sup>8,9</sup> Подтипы ОМЛ включают ОМЛ-M0, ОМЛ-M1, ОМЛ-M4, ОМЛ-M5 и ОМЛ-M6. Donadieu и соавт.<sup>10</sup> описали 55 больных СШД, медиана возраста которых составила 0,5 лет (с рождения до 23 лет), используя Французский реестр больных тяжелой хронической нейтропенией. При медиане контрольного наблюдения 8 лет (0,3–35,6 года) у семи больных развился миелодиспластический синдром (МДС) или ОМЛ, расчетный риск составил 19% в возрасте 20 лет и 36% - в возрасте 30 лет. Случаи солидных опухолей не описаны. Механизмы, лежащие в основе предрасположенности к злокачественному перерождению, неизвестны. Часто сообщалось о клональных цитогенетических нарушениях в костном мозге, в частности, в 7-й хромосоме (моносомия 7-й хромосомы,  $\text{der}[7], \text{i}[7\text{q}]$ ) и  $\text{del}(20\text{q})$ .<sup>11</sup> Хотя некоторые цитогенетические аберрации, такие как моносомия 7-й хромосомы, ассоциируются с плохим прогнозом, клиническая значимость многих других клональных нарушений все еще не ясна.<sup>12</sup> Сходные цитогенетические нарушения были найдены у пациентов с МДС и лейкозами. Проявления отдельного клонального нарушения у отдельного пациента могут со временем усиливаться или ослабевать, вплоть до полного исчезновения.<sup>12</sup> Не известны случаи прогрессирования СШД в ОМЛ при нарушениях  $\text{i}(7\text{q})$ , но у 42% пациентов с другими нарушениями 7-й хромосомы были выявлены МДС или ОМЛ либо в эти заболевания прогрессировал СШД.<sup>11</sup>

В развитии МДС или лейкоза может играть роль нестабильность хромосом.<sup>13</sup> Есть предположения, что повышенный риск развития рака вызван ускорением апоптоза, который может приводить к репликативному стрессу и повышенному риску развития злокачественных клонов.<sup>14</sup> Эта модель подробно рассматривается в другой статье данного выпуска. Недавно Austin и соавт.<sup>15</sup> показали, что ген SBDS стабилизирует митотические веретена и регулирует расхождение хромосом. Следовательно, высокая частота хромосомных нарушений в костном мозге больных СШД может быть хотя бы частично вызвана нарушением стабильности веретен.

### ***Инфекции и нарушения иммунитета***

Больные СШД подвержены рецидивирующим бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям, таким как отит среднего уха, синусит, инфекции ротовой полости, бронхопневмония, сепсис, остеомиелит и кожные инфекции.<sup>16</sup> Вероятно, развитию инфекций способствуют нейтропения и возможные нарушения хемотаксиса нейтрофилов.<sup>2,17,18</sup> Stepanovic и соавт.<sup>19</sup> показали, что нейтрофилы больных СШД не

способны ориентироваться и мигрировать в направлении хемоаттрактантов, а это является критическим фактором нормальной миграции нейтрофилов к месту инфекции или воспаления. Другие авторы предположили, что патологии нейтрофилов могут быть вызваны аномальным распределением рецепторов к конканавалину А на поверхности нейтрофилов или нарушениями цитоскелета/микротрубочек.<sup>20</sup> Важно отметить, что, несмотря на низкое количество и нарушения функций нейтрофилов, организм больного СШД способен набрать достаточное количество нейтрофилов для образования абсцесса в ответ на инфекцию.<sup>16</sup>

Также были описаны нарушения иммунного ответа, опосредуемого лимфоцитами.<sup>18,21</sup> В частности, сообщалось о снижении количества В-клеток в крови, низком уровне иммуноглобулинов (IgG или подклассов IgG), ухудшенной пролиферации В-клеток *in vitro* и неспособности образовывать специфические антитела или изогемагглютинин.<sup>11</sup> Кроме того, известно о снижении доли натуральных киллеров и меньшем общем количестве Т-лимфоцитов, циркулирующих в крови, ухудшенном пролиферативном ответе и обратном соотношении CD4:CD8.<sup>18</sup>

### ***Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта***

---

Одна из особенностей СШД — нарушения экзокринной функции поджелудочной железы различной степени тяжести, вызываемые отсутствием ациноцитов. Классическая картина — мальабсорбция, стеаторея, плохая прибавка в весе, а также низкие уровни жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) в грудном возрасте. При этом анализ пота на хлориды у больных СШД дает нормальные результаты, что позволяет отличить это заболевание от муковисцидоза, при котором нарушена в том числе работа протоков поджелудочной железы. Низкий уровень трипсиногена и изоамилазы в сыворотке — полезные маркеры недостаточности функции поджелудочной железы у больных СШД. Однако важную роль в интерпретации результатов анализов играет возраст пациента. У больных СШД младше 3 лет уровень трипсиногена обычно низок, но затем он повышается до нормального уровня и уже не может использоваться в качестве маркера. Уровень изоамилазы в сыворотке у больных СШД понижен в любом возрасте, однако польза анализа этого фермента у больных младше 3 лет ограничена, поскольку у здоровых детей в этом возрасте уровень изоамилазы также снижен.<sup>22</sup> Кроме того, может быть понижен уровень эластазы в кале. Снижена выработка ферментов поджелудочной железы в ответ на стимуляцию.

Визуализация методом УЗИ, КТ или МРТ часто показывает маленькую поджелудочную железу патологической структуры, состоящую преимущественно из жировой ткани.<sup>23</sup> Гистологический анализ показывает обширное жировое перерождение ациноцитов и относительно нормальные протоки и островки. По неясным пока причинам экзокринная функция поджелудочной железы у примерно половины больных со временем самопроизвольно улучшается.<sup>3,5</sup> Эндокринная функция поджелудочной железы обычно не нарушена, о чем свидетельствуют нормальные результаты теста на толерантность к глюкозе. Однако у некоторых больных отмечен инсулинозависимый сахарный диабет (более подробно см. в разделе «Прочие проявления»).

Примерно у 15% больных отмечается гепатомегалия; у 50–75% больных в два или три раза по сравнению с нормой повышены уровни «печеночных» ферментов в сыворотке.<sup>3,5,24</sup> Гистологический анализ печени показывает тяжелые панлобулярные жировые изменения с неспецифическим околопортальным и портальным воспалительным инфильтратом, околопортальным, портальным и мостовидным фиброзом различной степени, у некоторых пациентов — микро- и макровезикулярную жировую дистрофию.<sup>3,4,25–27</sup> Эти нарушения обычно возникают в детском возрасте и

со временем исчезают без долгосрочных последствий. Однако у больных СШД отмечаются тяжелые осложнения со стороны печени после пересадки гемопоэтических клеток (ПГК).<sup>28</sup>

### ***Нарушения развития скелета***

---

У больных СШД часто наблюдаются патологии развития скелета. Первичные нарушения связаны с патологическим развитием пластинок роста, в частности в метафизе. Метафизарный дизостоз отмечен примерно у половины больных. Обычно он протекает бессимптомно и чаще всего затрагивает головку бедренной кости.<sup>4,25</sup> Также могут быть затронуты коленные суставы, головка плечевой кости, запястья, голеностопные суставы и позвоночник. Патологии реберного каркаса отмечаются у 30–50% больных и включают узкий реберный каркас, укороченные ребра с плоскими передними концами, а также утолщение реберно-хрящевых соединений. В отдельных случаях отмечена дыхательная недостаточность у новорожденного в связи с патологией развития реберного каркаса.<sup>29</sup> Другие скелетные дефекты у больных СШД включают эпифизеолиз бедренной кости, аномальное количество пальцев (клинодактилию, синдактилию и добавочные большие пальцы), а также прогрессирующие деформации позвоночника (кифоз, сколиоз и коллапс позвонков).<sup>25,30</sup> Также сообщалось о медленной остеопении или остеопорозе, независимо от уровня витамина D.<sup>30,31</sup>

### ***Проявления со стороны сердца***

---

В нескольких случаях описаны нарушения работы сердца у новорожденных с СШД.<sup>32–36</sup> Гистологический анализ преимущественно показывает некроз или фиброз миокарда. Savilahti и Rapola<sup>32</sup> описали восемь летальных исходов сердечной недостаточности у 16 больных СШД. Вскрытие показало некроз миокарда в левом желудочке.<sup>32</sup> Недавно Toiviainen-Salo и соавт.<sup>37</sup> обследовали восемь больных СШД без каких-либо клинических проявлений нарушения работы сердца. У всех анатомия сердца и структура миокарда были нормальными, однако отмечалась пониженная сократимость левого желудочка во время физической нагрузки и легкие нарушения работы правого желудочка в диастоле. Требуются дальнейшие исследования клинической значимости этих данных.

Также в нескольких исследованиях описаны осложнения на сердце после ПГК. В частности, отмечена преходящая застойная сердечная недостаточность во время индукционной химиотерапии,<sup>38</sup> длительная гипокинезия сердца после ПГК<sup>39</sup> и панкреатит с летальным исходом после ПГК<sup>40</sup>. После того как в этих и более ранних исследованиях были высказаны опасения относительно осложнений на сердце у больных СШД, несколько групп экспертов предложили использовать режимы кондиционирования с пониженной интенсивностью, не оказывающие токсического действия на сердце, такие как применение циклофосфамида (более подробно см. в разделе «Лечение: пересадка гемопоэтических клеток»).

### ***Прочие проявления***

---

У больных СШД описаны инсулинозависимый сахарный диабет,<sup>4</sup> недостаточность гормона роста,<sup>21</sup> гипогонадотропный гипогонадизм<sup>41</sup> и гипотиреоз (Akiko Shimamura, MD, PhD, в личной переписке, 2009). Плохая прибавка в весе встречается часто и, вероятно, вызвана многими факторами: недостаточность функции поджелудочной железы, трудности с кормлением, рецидивирующие инфекции и метафизарный дизостоз. Несмотря на заместительную терапию ферментами поджелудочной железы, у многих пациентов рост и вес остаются ниже третьего перцентиля. Нормальный для

возраста ребенка рост и вес, однако, не исключает СШД. Нарушения со стороны почек включают патологии мочевыводящих путей и почечный канальцевый ацидоз.<sup>4,25</sup>

## МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ

СШД наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Приблизительно у 90% пациентов с клиническим диагнозом СШД обнаруживаются мутации в гене SBDS. Носительство этой мутации встречается примерно у 1 из 110.<sup>42</sup> В этом хорошо сохранившемся гене пять экзонов, занимающих 7,9 т.н. Имеются карты центромерной области 7q11 7-й хромосомы.<sup>1,42</sup> Ген SBDS кодирует новый белок из 250 аминокислот, не гомологичный известным функциональным белковым доменам. Смежный псевдоген, SBDSP, на 97% гомологичен SBDS, но содержит делеции и изменения нуклеотидов, которые препятствуют образованию работоспособного белка. Примерно у 75% больных СШД имеются мутации SBDS, вызванные конверсией с псевдогеном.<sup>1</sup> мРНК и белок SBDS экспрессируются во многих тканях организма.<sup>1,43,44</sup> Полное прекращение экспрессии SBDS у мышей приводило к летальному исходу.<sup>45</sup> Хотя ранняя мутация, приводящая к сокращению SBDS, 183 TA > CT, часто встречается при СШД, не было найдено больных, гомозиготных по этой мутации. Вероятно, полное прекращение экспрессии SBDS у людей также не совместимо с жизнью.

В костном мозге больных СШД снижено количество гемопоэтических CD34<sup>+</sup> клеток по сравнению с костным мозгом здорового человека.<sup>46</sup> При СШД клетки CD34<sup>+</sup> в меньшей степени и на более короткий срок образуют колонии клеток-предшественников. У больных СШД также нарушена способность стромальных клеток костного мозга поддерживать деятельность нормальных клеток CD34<sup>+</sup> на протяжении длительного времени.<sup>46</sup> В костном мозге больных СШД был усилен апоптоз<sup>14</sup> и повышен уровень белка p53<sup>47</sup>. Снижение экспрессии SBDS в мышечных гемопоэтических клетках линии c-kit<sup>+</sup> с опосредованной лентивирусом интервенцией РНК нарушало дифференциацию гранулоцитов *in vitro* и ухудшало краткосрочные показатели пересадки гемопоэтических клеток *in vivo*.<sup>48</sup> У рыб *Danio rerio* нокадаун гена SBDS с помощью морфолиновых олигонуклеотидов привело к патологическому развитию поджелудочной железы и гранулоцитов.<sup>49</sup>

Кристаллическая структура ортолога SBDS у простейших является трехкомпонентной и не гомологична известным функциональным белковым доменам.<sup>50,51</sup> Результаты изучения ортологов SBDS позволяют предположить, что SBDS играет роль в таком сложном и тщательно регулируемом клеточном процессе, как биогенез рибосом.<sup>1</sup> Человеческий белок SBDS присутствует во всей клетке, но в особенно высоком количестве — в ядре, основном участке биогенеза рибосом.<sup>43</sup> В исследованиях клеток человека Ganapathi и соавт.<sup>52</sup> показали, что (1) клетки больных СШД гиперчувствительны к низким дозам актиномина D, ингибитора транскрипции рРНК; (2) актиномин D вызывает выход SBDS из ядра; (3) в градиентах сахарозы SBDS осаждается вместе с большой субъединицей 60S, но не со зрелыми рибосомами или полисомами; (4) SBDS осаждается вместе с рибосомальной РНК (рРНК) 28S; и (5) SBDS образует комплекс с нуклеофосмином, многофункциональным белком, вовлеченным в биогенез рибосом, лейкогенез и амплификацию centrosом. Также было описано взаимодействие между SBDS и фактором сборки Nip7 рибосомы 60S.<sup>53</sup> Снижение экспрессии SBDS в клетках HEK293 привело к изменению как уровня мРНК, так и полисомных мРНК генов, участвующих в развитии нервной системы, костей и гемопоэзе.<sup>53</sup>

Протеомный анализ белков, связанных с ортологом SBDS дрожжевых грибов, SDO1/YLR022C, выявил более 20 белков, участвующих в биогенезе рибосом.<sup>51</sup> Дрожжевые грибы с мутациями SDO1 росли очень медленно. В генетических

исследованиях было показано подавление фенотипа медленного роста с SDO1-/- при мутациях TIF6.<sup>54</sup> TIF6 требуется для синтеза и выхода в цитоплазму субъединицы pre60S.<sup>55</sup> EIF6, ортолог TIF6 у млекопитающих, связывается с субъединицей рибосомы 60S и ингибирует присоединение 60S к 40S.<sup>56</sup> Мутации TIF6, подавляющие фенотип медленного роста с SDO1-/-, были расположены в области TIF6, которая ингибировала связывание TIF6 с субъединицей 60S. Мутации TIF6 также подавляют нарушения биогенеза рибосом, вызванные мутациями в EFL1, кодирующем цитоплазмическую ГРФазу, которая катализирует отсоединение TIF6 от субъединицы 60S *in vitro*.<sup>57</sup> Генетический анализ показал эпистатические отношения между SDO1 и EFL1, и это согласуется с предположением, что функции обоих генов связаны с TIF6.<sup>54</sup> При отсутствии экспрессии SDO1 снижается уровень РНК рибосомальной субъединицы 60S и нарушается транспорт субъединицы 60S из ядра в цитоплазму. На основании этого можно предположить, что SDO1 может привлекать EFL1 к предшественнику 60S, тем самым облегчая высвобождение TIF6 и объединение субъединицы 60S и 40S.<sup>54</sup> Все еще неизвестно, как именно нарушение биогенеза рибосом приводит к конкретным фенотипическим проявлениям СШД или почему костный мозг оказывается особенно чувствительным к нарушению работы рибосом.

SBDS также участвует в митозе, способствуя стабилизации генома.<sup>15</sup> В культурах клеток, взятых у больных СШД, по сравнению с контролем была повышена частота нарушений митоза, в частности образования многополюсных веретен и амплификации centrosом. Подавление экспрессии SBDS с помощью миРНК в культуре фибробластов человека приводило к развитию такого же фенотипа, но только через 2 недели, что позволяет считать эти нарушения митоза косвенным результатом потери SBDS. Потеря SBDS вызывала усиление апоптоза при сохранении контрольных метаболических путей, но при активации p53 приводила к анеуплоидии. На животных моделях анеуплоидия связана с повышенной частотой хромосомных перестроек, таких как разрывы и транслокации.<sup>58</sup> Иммунофлуоресцентный анализ показал, что SBDS локализуется в области митотического веретена. В испытаниях *in vitro* рекомбинантный SBDS связывается с очищенными микротрубочками, что приводит к стабилизации последних как *in vitro*, так и *in vivo*. Эти данные позволяют построить новую модель синдрома предрасположенности к злокачественным заболеваниям у человека, в которой нестабильность митотического веретена приводит к хромосомным aberrациям. Интересно предположить, что митотические и рибосомальные функции SBDS могут быть взаимосвязаны, поскольку другие белки, такие как нуклеофосмин<sup>59</sup> и Rgr14<sup>60</sup>, участвуют как в биогенезе рибосом, так и в митозе. Кроме того, возможно, что нарушение этих функций усиливает развитие фенотипа СШД. Для окончательного ответа на эти вопросы требуются дополнительные исследования механизмов работы белков и развития болезни.

## **ДИАГНОСТИКА, ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ И ЛЕЧЕНИЕ**

### **Диагностика**

Диагноз СШД преимущественно основывается на клинических проявлениях, из которых ключевыми являются нарушение экзокринной функции поджелудочной железы и патологии костного мозга. Фенотип отдельных пациентов может существенно различаться и может со временем меняться даже у одного пациента, что особенно затрудняет постановку диагноза у взрослых пациентов, у которых стеаторея могла уже пройти, а нейтропения — перейти в легкую и преходящую форму. Требуется исключать ряд заболеваний: муковисцидоз, синдром Пирсона, синдром Иохансона-Близзарда, тяжелое истощение на фоне ухудшения экзокринной функции поджелудочной железы, другие синдромы недостаточности костного мозга, такие как

анемия Фанкони, врожденный дискератоз и тяжелая врожденная нейтропения.

Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы подтверждается следующими признаками: повышенное содержание жира в 72-часовой пробе кала при отсутствии сопутствующих заболеваний кишечника или холестатических заболеваний печени и визуализации небольшой поджелудочной железы или ее жирового перерождения; низкий уровень трипсиногена в сыворотке у больных младше 3 лет либо низкий уровень изоамилазы в сыворотке у больных старше 3 лет.<sup>22,61</sup> В настоящее время изучается возможность использования эластазы кала в качестве маркера нарушения экзокринной функции поджелудочной железы у больных СШД. Ранее для оценки уровня ферментов поджелудочной железы использовалась ее стимуляция с помощью внутривенного введения холецистокинина (в комбинации с секретинном или без), однако с разработкой анализа маркеров в сыворотке эта инвазивная процедура стала применяться реже. Признаки недостаточности костного мозга включают следующее: (1) преходящая или постоянная нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов < 1500/мл), подтвержденная не менее трех раз на протяжении 3 и более месяцев и не объясненная другой явной причиной; (2) гипопролиферативная анемия с концентрацией гемоглобина меньше возрастной нормы; (3) необъясненный макроцитоз; (4) количество тромбоцитов менее 150 000/мл, не объясненное альтернативной этиологией; либо (5) пониженное количество клеток в костном мозге. Гематологическим проявлением СШД может быть апластическая анемия, МДС или лейкоз. Постановке диагноза помогают такие проявления, как нарушения развития скелета, гепатомегалия с повышением уровня трансаминаз в сыворотке или без него, а также нарушения иммунитета. В **таблице 1** представлена предлагаемая схема диагностики СШД. Генетический анализ на мутации в гене SBDS позволяет подтвердить клинический диагноз СШД и выявить членов семьи с обнаруженной мутацией. Примерно у 10% больных с клиническими проявлениями СШД отсутствуют мутации в гене SBDS, но это не исключает диагноз СШД.<sup>1</sup> В настоящее время неизвестно, есть ли у больных без мутаций в гене SBDS мутации в другом, еще не выявленном гене или они страдают другим заболеванием со сходными проявлениями. Клиническая значимость генетического анализа на мутации в SBDS для диагностики СШД еще не ясна, в особенности у пациентов без клинических и других проявлений СШД и положительного семейного анамнеза.

## ***Ведение пациентов с СШД***

---

### ***Гематологическая картина***

Все больные СШД должны наблюдаться у гематолога. Общей рекомендацией группы клинических экспертов является проведение общего анализа крови раз в 3–4 месяца с целью выявления цитопений.<sup>61</sup> Оценку состояния костного мозга с помощью аспирации или биопсии, в том числе цитогенетический анализ на предмет количества клеток в костном мозге, МДС, острого лейкоза и других клональных нарушений, рекомендуется проводить раз в год или чаще при соответствующих клинических показаниях.<sup>61</sup> Регулярный контроль позволяет назначить нужное лечение до развития клинических проявлений. ПГК до развития выраженного лейкоза приводит к лучшим исходам лечения.

Больным с нейтропенией и рецидивирующими или тяжелыми инфекциями можно назначить препарат гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Данные по злокачественному перерождению клеток стволового мозга в МДС или ОМЛ у больных СШД под действием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора неубедительны. Нет явных доказательств того, что применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора ведет к развитию лейкоза.<sup>62</sup> Следовательно, не

следует воздерживаться от применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при наличии клинических показаний: лечение инфекции или профилактика рецидивирующих бактериальных или грибковых инфекций.

### **Гастроэнтерологическое состояние**

Больные СШД должны также наблюдаться у гастроэнтеролога для лечения недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. Большинству пациентов требуется дополнительный пероральный прием ферментов поджелудочной железы. Одна примерно у 50% пациентов стеаторея проходит самопроизвольно, поэтому следует периодически переоценивать необходимость в приеме ферментов поджелудочной железы. По результатам измерения уровня жирорастворимых витаминов А, D, Е и К может быть назначено их дополнительное потребление. Полезным маркером недостаточности витамина К может служить отклонение от нормы протромбинового времени.

### **Состояние скелета**

Отсутствуют данные о роли бисфосфонатов в развитии СШД. Следует применять меры по увеличению плотности костной ткани, включая дополнительное применение кальция и витамина D и физические упражнения с весовыми нагрузками. Кроме того, важно проверить больного на сопутствующие эндокринные нарушения, способные вызвать остеопению, такие как гипотиреоз или гипопаратиреоз, и при необходимости назначить лечение.

**Табл. 1. Обследования, рекомендуемые больным СШД**

#### ***Диагностические исследования***

##### **Функция костного мозга**

Общий анализ крови и мазок, средний объем эритроцита

Количество ретикулоцитов

Аспирация и биопсия костного мозга: гистологический и цитогенетический анализ, окраска на железо

##### **Экзокринная функция поджелудочной железы**

Трипсиноген (до 3 лет) или панкреатическая изоамилаза (после 3 лет) в сыворотке  
72-часовая проба кала, эластаза кала

± Стимуляция поджелудочной железы с эндоскопией

Уровни витаминов А, D, Е и К

##### **Генетическое тестирование**

Анализ на мутации в гене SBDS

#### ***Вспомогательные исследования***

##### **Функция печени**

Аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, альбумин, преальбумин, протромбиновое время

##### **Оценка иммунитета**

Уровни иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM)

Анализ подгрупп Т- и В-лимфоцитов

Дополнительные обследования по клиническим показаниям

##### **Рентгенологические исследования**

Визуализация поджелудочной железы

Рентгенография на предмет патологий скелета, в частности, метафизарного дизостоза или дистрофий грудной клетки

Электрокардиограмма — по клиническим показаниям

### **Консультации**

Гематолог

Гастроэнтеролог

Эндокринолог

Генетик

Педиатр (оценка развития)

Стоматолог

### **Лечение: пересадка гемопоэтических клеток**

Основными причинами смерти в младенчестве являются мальабсорбция, инфекции и дистрофия грудной клетки. В старшем возрасте основными причинами смерти являются кровотечения и инфекции, вызванные сопутствующими нарушениями системы крови, такими как аплазия костного мозга, нейтропения, МДС или острый лейкоз. Поддерживающая терапия включает переливание крови, прием ферментов поджелудочной железы, антибиотиков и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Единственная радикальная терапия недостаточности костного мозга, МДС или лейкоза — ПГК.

СШД — редкое заболевание, и литература по ПГК у больных СШД содержит преимущественно разборы отдельных случаев с указанием различных режимов кондиционирования, доноров и источников стволовых клеток.<sup>38,40,63–71</sup> Плохие исходы ПГК были связаны с недостаточностью или отторжением трансплантата, токсическими эффектами трансплантации или рецидивом лейкоза. Было описано значимое токсическое действие на сердце и другие органы, которое считается вызванным обострением сопутствующих нарушений работы органов вследствие интенсивных подготовительных режимов.

Недавно были опубликованы несколько исследований на более крупных когортах пациентов, что позволяет провести более осмысленный анализ полученных данных. Cesaro и соавт.<sup>72</sup> описали ПГК у 26 больных СШД по данным регистра Европейской группы по пересадке костного мозга и клеток крови. ПГК проводили по поводу тяжелой апластической анемии (N = 16); МДС / ОМЛ (N = 9); либо других заболеваний (N = 1; **табл. 2**). Использовались различные подготовительные режимы, но в большинстве случаев это было применение бусульфана (54%) или облучение всего тела (23%) с последующей пересадкой клеток от сибса с идентичным HLA (N = 6), члена семьи с другим HLA (N = 1) или трансплантата другого донора (N = 19). Большинству пациентов пересаживали трансплантаты костного мозга с удаленными *in vitro* (N = 4) или *in vivo* (N = 17) Т-клетками. Отторжение трансплантата произошло у пяти (19%) пациентов, острая или хроническая реакция «трансплантат против хозяина» III или IV степени отмечена у 24% и 29% соответственно. При медиане контрольного наблюдения 1,1 года общая выживаемость составила 65%. Летальные исходы были преимущественно вызваны инфекциями, которые могли сопровождаться реакцией «трансплантат против хозяина» (N = 5) или токсическим действием на жизненно важные органы (N = 3). По результатам анализа был сделан вывод, что с плохим исходом ассоциировались МДС / ОМЛ или применение режима кондиционирования с облучением всего тела.

Donadieu и соавт.<sup>39</sup> опубликовали данные Французского реестра больных нейтропенией по 10 больным СШД, которые перенесли ПГК в связи с недостаточностью костного мозга (N = 5) или МДС/лейкоза (N = 5). Режимы кондиционирования включали бусульфан/циклофосфамид (N = 6) с возможным добавлением антитимоцитарного глобулина или облучения всего тела с химиотерапией

(N = 4). Трансплантат костного мозга брали у сибса с идентичным HLA (N = 4) или донора, не являющегося членом семьи (N = 6). При медиане контрольного наблюдения за выжившими пациентами, равной 6,9 года, общая 5-летняя выживаемость составила 60%. Пересадку костного мозга провели восьми пациентам. Два пациента умерли до пересадки по причине инфекций на фоне реакции «трансплантат против хозяина» IV степени и полиорганной недостаточности. Еще два пациента умерли через 10 и 19 месяцев после ПГК в связи с рецидивом заболевания и связанным с трансплантатом токсическим действием соответственно. Авторы отмечают, что хотя использована небольшая выборка, смертность пациентов с МДС/лейкозом выше, чем пациентов с недостаточностью костного мозга. Авторы предполагают, что взрослый возраст и связанное с ним большее количество сопутствующих заболеваний также могут увеличивать смертность больных МДС/лейкозом после ПГК.

Недавно были опубликованы результаты двух исследований подготовительных режимов пониженной интенсивности, исключавших применение циклофосфида и облучение всего тела. Sauer и соавт.<sup>73</sup> описали трех пациентов, получавших кондиционирование с применением флударабина, тресульфана (аналога бусульфана) и мелфалана с добавлением Campath-1H (N = 2) или кроличьего антитимоцитарного глобулина (N = 1). Пациентам пересаживали трансплантат костного мозга от сибса с идентичным HLA (N = 1) или донора с идентичным HLA, не являющегося членом семьи, (N = 1) или клетки пуповинной крови с совпадением 9 из 10 (N = 1). ПГК была показана в связи с панцитопенией (N = 2) или панцитопенией и МДС (N = 1). Контрольное наблюдение за выжившими пациентами составило 9 и 20 месяцев. Пациент, получивший трансплантат клеток пуповинной крови, умер через 98 дней после ПГК в связи с идиопатическим пневмонитом. Bhatla и соавт.<sup>74</sup> описали семь пациентов, получавших кондиционирование с помощью Campath-1H, флударабина и мелфалана. Проводилась пересадка костного мозга от донора с идентичным HLA (N = 4) или стволовых клеток периферической крови (N = 2) либо трансплантата костного мозга (N = 1) от донора, не являющегося членом семьи. ПГК была показана в связи с обострением цитопении (N = 5) и усилением зависимости от переливания крови и (или) появлением клонального гемопоэза (N = 6). Медиана контрольного наблюдения составила 548 дней (в диапазоне от 93 до 920 дней), и на конец периода наблюдения все пациенты были живы, трансплантат полностью прижился. У четырех пациентов после ПГК развились вирусные инфекции, вероятно, вследствие использования Campath-1H.

**Табл. 2. Обзор недавних публикаций лечения больных синдромом Швахмана-Даймонда с помощью ПГК**

Режим кондиционирования (N)	Донор (N)	Источник стволовых клеток (N)	Медиана возраста ПГК (лет)	Трансплантация (N)	Профилактика РТПХ (N)	Острая РТПХ, степень тяжести (N)	хРТПХ	ССТ	ОВ	Медиана к/н (лет)	Ссылка
На основе Бу (14) На основе ОВТ (6) Флу (4) Другое (2)	Сибс (6) ДНЧС (19) Другой член семьи (1) Без Т-клеток (21)	КМ (21) СКПК (3) КПК (2)	10,3 (1,2–26,8)	21 / 26 (81%)	ЦСФ / МТК (14) Другое (6) Не указано (6)	I-IV: 15 (71%) III-IV: 5 / 21 (24%)	4 / 14 (29%) соответствует критериям	35,5% (1 год)	64,5%	1,1 (0,05–16,2)	72
Бу/ЦФ (3) + АТГ (3) ОВТ/ЦФ (3) ОВТ/Мел (1)	Сибс (4) ДНЧС (6) Без Т-клеток (2)	КМ (10)	11,2 (1,1–27,7)	8/10 <sup>a</sup>	ЦСФ / МТК (5) ЦСФ / МТК / Стероиды (2) Другое (3)	II (3)/IV (3)	2 / 10	3 / 10	60% (5 лет) БСВ	7,6 (3,9–16,9)	39
Флу / Трео / Мел + Campath-1H (2) + АТГ (1)	Сибс (1) ДНЧС (2)	КМ (2) КПК (1)	9,6 (1,5–17)	3 / 3	ЦСФ / МТК (2) ЦСФ / ММФ (1)	II (1)	НС	1 / 3	2 / 3	2 1,3 <sup>b</sup>	73
Campath-1H / Флу / Мел (7)	Сибс (4) ДНЧС (3)	КМ (4) СКПК (2) КМ + КПК (1)	8 (1–29)	7 / 7	ЦСФ / МТК (6) ЦСФ / Стероиды (1)	II (1)	НС	0 / 7	100%	1,5 (0,3–2,5)	74

*Сокращения:* АТГ - антитимоцитарный глобулин; БСВ - бессобытийная выживаемость; Бу - бусульфан; ДНЧС - донор — не член семьи; КМ - костный мозг; к/н - контрольное наблюдение; КПК - клетки пуповинной крови; Мел - мелфалан; ММФ - микрофенолата мофетил; МТК - метотрексат; НС - не сообщается; ОВ - общая выживаемость; ОВТ - облучение всего тела; ПГК - пересадка гемопоэтических клеток; хРТПХ - хроническая реакция «трансплантат против хозяина»; СКПК - стволовые клетки периферической крови; ССТ - смертность, связанная с трансплантатом; Трео - треоосульфан; Флу - флударабин; ЦСФ - циклофосфид; ЦФ - циклофосфамид.

<sup>a</sup> Два пациента умерли до пересадки.

<sup>b</sup> Контрольное наблюдение за двумя выжившими пациентами.

Мнения о роли и оптимальном времени проведения ПГК расходятся в связи с тем, что СШД — редкое заболевание и пока не установлена четкая взаимосвязь генотипа и фенотипа. Сложная задача — выявление пациентов группы риска развития МДС или лейкоза. Больных СШД с лейкозом лечат только обычной химиотерапией. Однако у некоторых пациентов не восстанавливается нормальный гемопоэз либо токсические эффекты химиотерапии приводят к летальному исходу. Поэтому единственным радикальным лечением больных с недостаточностью костного мозга, МДС или лейкозом остается ПГК. Однако представляется, что у больных СШД повышен риск летального исхода трансплантации. Остается неясным, связана ли повышенная смертность после трансплантации с осложнениями сопутствующих нарушений работы органов или еще не выявленной чувствительностью к определенным режимам кондиционирования, обусловленной генетическими факторами. Поэтому нет единого мнения о том, показана ли ПГК больным СШД.

Исследования применения ПГК для лечения других наследственных заболеваний, таких как синдром Вискотта-Олдрича и серповидноклеточная анемия, показали явную пользу от ПГК в молодом возрасте, возможно связанную с лучшим состоянием здоровья молодых пациентов. Больные СШД, страдающие МДС или лейкозом на момент ПГК, переносят трансплантацию хуже, чем больные, страдающие только недостаточностью костного мозга. Поэтому разумно проводить трансплантацию до развития осложнений СШД.

Показания к ПГК включают тяжелую постоянную или симптоматическую цитопению, МДС с избыточным количеством бластных клеток (5–20%) и выраженный лейкоз с факторами высокого риска. В эпоху улучшенной поддерживающей терапии и

режимов кондиционирования пониженной интенсивности следует рассматривать возможность ПГК у больных ОМЛ и больных с факторами высокого риска, в том числе развитием ОМЛ на основе МДС или цитогенетических нарушений, таких как моносомия 7-й хромосомы (-7), моносомия 5-й хромосомы (-5), делеция q-плеча 5-й хромосомы (del5q), либо множественных цитогенетических нарушений. Кроме того, следует учитывать изменения на молекулярном уровне, в том числе внутреннюю тандемную дупликацию гена FLT3 (FLT3/ITD), участвующего в регуировке дифференциации стволовых клеток. Лечение по типу лечения ОМЛ не оказывает выраженного благоприятного эффекта у больных МДС, и лечением выбора при клинически выраженном МДС остается ПГК. В целом, при проведении ПГК на ранней стадии заболевания показатели выживаемости значимо выше.<sup>75</sup> У пациентов, страдающих только недостаточностью костного мозга, показаниями к ПГК могут быть тяжелая постоянная или симптоматическая цитопения либо анамнез частых жизнеугрожающих инфекций, вызванных неконтролируемой нейтропенией. Однако при следовании этим общим рекомендациям следует учитывать источник пересаживаемых клеток и гистосовместимость.

## **ВЫВОДЫ**

СШД — это редкое системное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу и проявляющееся различными фенотипами. Выявление гена SBDS существенно расширило возможности диагностики. Однако требуются дальнейшие биологические исследования и исследования механизма развития заболевания, нацеленные на определение функции гена SBDS и лучшее понимание молекулярного патогенеза недостаточности костного мозга и лейкоза. Проведенные к настоящему моменту исследования не показали какой-либо взаимосвязи между гематологическим или скелетным фенотипом и генотипом SBDS.<sup>30,76</sup> Для определения оптимального времени терапевтического вмешательства нужно знание полного клинического фенотипа, лучшее понимание естественного течения заболевания и факторов риска, связанных с развитием осложнений: апластической анемии, МДС и лейкоза. В настоящее время предпринимаются совместные попытки разработки регистров долгосрочного наблюдения и создания архивов образцов тканей больных СШД для дальнейших исследований. Не менее важна разработка клинических исследований, направленных на решение существующих проблем клинической практики, таких как выбор оптимального режима ПГК. Все это сможет улучшить диагностику и лечение СШД.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* 2003;33:97–101.
- 2 Smith OP, Hann IM, Chessells JM, et al. Haematological abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol* 1996;94:279–84.
- 3 Mack DR, Forstner GG, Wilschanski M, et al. Shwachman syndrome: exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. *Gastroenterology* 1996;111:1593–602.
- 4 Aggett PJ, Cavanagh NP, Matthew DJ, et al. Shwachman's syndrome: a review of 21 cases. *Arch Dis Child* 1980;55:331–47.
- 5 Cipolli M, D'Orazio C, Delmarco A, et al. Shwachman's syndrome: pathomorphosis and long-term outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:265–72.
- 6 Lesesve JF, Dugue F, Gregoire MJ, et al. Shwachman-Diamond syndrome with late-onset neutropenia and fatal acute myeloid leukaemia without maturation: a case report. *Eur J Haematol* 2003;71:393–5.
- 7 Woods WG, Krivit W, Lubin BH, et al. Aplastic anemia associated with the Shwachman syndrome: in vivo and in vitro observations. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981;3:347–51.
- 8 Woods WG, Roloff JS, Lukens JN, et al. The occurrence of leukemia in patients with the Shwachman syndrome. *J Pediatr* 1981;99:425–8.
- 9 Dror Y, Squire J, Durie P, et al. Malignant myeloid transformation with isochromosome 7q in Shwachman-Diamond syndrome. *Leukemia* 1998;12:1591–5.
- 10 Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, 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. *Haematologica* 2005;90:45–53.
- 11 Dror Y. Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:892–901 [review].
- 12 Dror Y, Durie P, Ginzberg H, et al. Clonal evolution in marrows of patients with Shwachman-Diamond syndrome: a prospective 5-year follow-up study. *Exp Hematol* 2002;30:659–69.
- 13 Maserati E, Minelli A, Pressato B, et al. Shwachman syndrome as mutator phenotype responsible for myeloid dysplasia/neoplasia through karyotype instability and chromosomes 7 and 20 anomalies. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45: 375–82.
- 14 Dror Y, Freedman MH. Shwachman-Diamond syndrome marrow cells show abnormally increased apoptosis mediated through the Fas pathway. *Blood* 2001;97:3011–6.
- 15 Austin KM, Gupta ML, Coats SA, et al. Mitotic spindle destabilization and genomic instability in Shwachman-Diamond syndrome. *J Clin Invest* 2008;118:1511–8.
- 16 Grinspan ZM, Pikora CA. Infections in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:179–81 [review].
- 17 Aggett PJ, Harries JT, Harvey BA, et al. An inherited defect of neutrophil mobility in Shwachman syndrome. *J Pediatr* 1979;94:391–4.
- 18 Dror Y, Ginzberg H, Dalal I, et al. Immune function in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol* 2001;114:712–7.
- 19 Stepanovic V, Wessels D, Goldman FD, et al. The chemotaxis defect of Shwachman-Diamond syndrome leukocytes. *Cell Motil Cytoskeleton* 2004;57:158–74.
- 20 Rothbaum RJ, Williams DA, Daugherty CC. Unusual surface distribution of concanavalin A reflects a cytoskeletal defect in neutrophils in Shwachman's syndrome. *Lancet* 1982;2:800–1.
- 21 Kornfeld SJ, Kratz J, Diamond F, et al. Shwachman-Diamond syndrome associated with

- hypogammaglobulinemia and growth hormone deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:247–50.
- 22 Ip WF, Dupuis A, Ellis L, et al. Serum pancreatic enzymes define the pancreatic phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *J Pediatr* 2002;141: 259–65.
  - 23 Toiviainen-Salo S, Raade M, Durie PR, et al. Magnetic resonance imaging findings of the pancreas in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in the SBDS gene. *J Pediatr* 2008;152:434–6.
  - 24 Maki M, Sorto A, Hallstrom O, et al. Hepatic dysfunction and dysgammaglobulinaemia in Shwachman-Diamond syndrome. *Arch Dis Child* 1978;53:693–4.
  - 25 Ginzberg H, Shin J, Ellis L, et al. Shwachman syndrome: phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. *J Pediatr* 1999;135:81–8.
  - 26 Bodian M, Sheldon W, Lightwood R. Congenital hypoplasia of the exocrine pancreas. *Acta Paediatr* 1964;53:282–93.
  - 27 Brueton MJ, Mavromichalis J, Goodchild MC, et al. Hepatic dysfunction in association with pancreatic insufficiency and cyclical neutropenia. Shwachman-Diamond syndrome. *Arch Dis Child* 1977;52:76–8.
  - 28 Bunin N, Leahey A, Dunn S. Related donor liver transplant for veno-occlusive disease following T-depleted unrelated donor bone marrow transplantation. *Transplantation* 1996;61:664–6.
  - 29 Danks DM, Haslam R, Mayne V, et al. Metaphyseal chondrodysplasia, neutropenia, and pancreatic insufficiency presenting with respiratory distress in the neonatal period. *Arch Dis Child* 1976;51:697–702.
  - 30 Makitie O, Ellis L, Durie PR, et al. Skeletal phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in SBDS. *Clin Genet* 2004;65:101–12.
  - 31 Toiviainen-Salo S, Mayranpaa MK, Durie PR, et al. Shwachman-Diamond syndrome is associated with low-turnover osteoporosis. *Bone* 2007;41:965–72.
  - 32 Savilahti E, Rapola J. Frequent myocardial lesions in Shwachman's syndrome: eight fatal cases among 16 Finnish patients. *Acta Paediatr Scand* 1984;73: 642–51.
  - 33 Sacrez R, Klein F, Hoffmann B, et al. [Hypoplasia of exocrine pancreas: associated myoendocardial fibrosis in 1 of 2 brothers]. *Ann Pediatr (Paris)* 1969;16: 43–8 [in French].
  - 34 Nivelon JL, Michiels R, Martres-Lassauniere MN, et al. [Myocardial fibrosis in Shwachman's syndrome: pathogenic discussion of cardiac complications]. *Pediatric* 1978;33:461–9 [French].
  - 35 Nezelof C, LeSec G. Multifocal myocardial necrosis and fibrosis in pancreatic diseases of children. *Pediatrics* 1979;63:361–8.
  - 36 Graham AR, Walson PD, Paplanus SH, et al. Testicular fibrosis and cardiomegaly in Shwachman's syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1980;104:242–4.
  - 37 Toiviainen-Salo S, Pitkanen O, Holmstrom M, et al. Myocardial function in patients with Shwachman-Diamond syndrome: aspects to consider before stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:461–7.
  - 38 Fleitz J, Rumelhart S, Goldman F, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:75–9 [review].
  - 39 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;36:787–92.
  - 40 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;12:472–6 [erratum appears in *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991 Summer;13(2):248].
- 41 Raj AB, Bertolone SJ, Barch MJ, et al. Chromosome 20q deletion and progression to monosomy 7 in a patient with Shwachman-Diamond syndrome without MDS/AML. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:508–9.
  - 42 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* 2001;68:1048–54.
  - 43 Austin KM, Leary RJ, Shimamura A. The Shwachman-Diamond SBDS protein localizes to the nucleolus. *Blood* 2005;106:1253–8.
  - 44 Woloszynek JR, Rothbaum RJ, Rawls AS, et al. Mutations of the SBDS gene are present in most patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Blood* 2004;104: 3588–90.
  - 45 Zhang S, Shi M, Hui CC, et al. Loss of the mouse ortholog of the Shwachman-Diamond syndrome gene (*Sbds*) results in early embryonic lethality. *Mol Cell Biol* 2006;26:6656–63.
  - 46 Dror Y, Freedman MH. Shwachman-Diamond syndrome: an inherited preleukemic bone marrow failure disorder with aberrant hematopoietic progenitors and faulty marrow microenvironment. *Blood* 1999;94:3048–54.
  - 47 Elghetany MT, Alter BP. p53 protein overexpression in bone marrow biopsies of patients with Shwachman-Diamond syndrome has a prevalence similar to that of patients with refractory anemia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:452–5.
  - 48 Rawls AS, Gregory AD, Woloszynek JR, et al. Lentiviral-mediated RNAi inhibition of *Sbds* in murine hematopoietic progenitors impairs their hematopoietic potential. *Blood* 2007;110:2414–22.
  - 49 Venkatasubramani N, Mayer AN. A zebrafish model for the Shwachman-Diamond syndrome (SDS). *Pediatr Res* 2008;63:348–52.
  - 50 Shammas C, Menne TF, Hilcenko C, et al. Structural and mutational analysis of the SBDS protein family: insight into the leukemia-associated Shwachman-Diamond Syndrome. *J Biol Chem* 2005;280:19221–9.
  - 51 Savchenko A, Krogan N, Cort JR, et al. The Shwachman-Bodian-Diamond syndrome protein family is involved in RNA metabolism. *J Biol Chem* 2005;280:19213–20.
  - 52 Ganapathi KA, Austin KM, Lee CS, et al. The human Shwachman-Diamond syndrome protein, SBDS, associates with ribosomal RNA. *Blood* 2007;110: 1458–65.
  - 53 Hesling C, Oliveira CC, Castilho BA, et al. The Shwachman-Bodian-Diamond syndrome associated protein interacts with HsNip7 and its downregulation affects gene expression at the transcriptional and translational levels. *Exp Cell Res* 2007;313:4180–95.
  - 54 Menne TF, Goyenechea B, Sanchez-Puig N, et al. The Shwachman-Bodian-Diamond syndrome protein mediates translational activation of ribosomes in yeast. *Nat Genet* 2007;39:486–95.
  - 55 Basu U, Si K, Warner JR, et al. The *Saccharomyces cerevisiae* TIF6 gene encoding translation initiation factor 6 is required for 60S ribosomal subunit biogenesis. *Mol Cell Biol* 2001;21:1453–62.
  - 56 Ceci M, Gaviraghi C, Gorrini C, et al. Release of eIF6 (p27BBP) from the 60S subunit allows 80S ribosome assembly. *Nature* 2003;426:579–84.
  - 57 Senger B, Lafontaine DL, Graindorge JS, et al. The nucle(ol)ar Tif6p and Efl1p are required for a late cytoplasmic step of ribosome synthesis. *Mol Cell* 2001;8:1363–73.
  - 58 Ganem NJ, Storchova Z, Pellman D. Tetraploidy, aneuploidy and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17:157–62 [Review] [52 refs].
  - 59 Grisendi S, Bernardi R, Rossi M, et al. Role of nucleophosmin in embryonic

- development and tumorigenesis. *Nature* 2005;437:147–53.
- 60 Oeffinger M, Fatica A, Rout MP, et al. Yeast Rrp14p is required for ribosomal subunit synthesis and for correct positioning of the mitotic spindle during mitosis. *Nucleic Acids Res* 2007;35:1354–66.
  - 61 Rothbaum R, Perrault J, Vlachos A, et al. Shwachman-Diamond syndrome: report from an international conference. *J Pediatr* 2002;141:266–70 (review).
  - 62 Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving longterm G-CSF therapy. *Blood* 2006;107:4628–35.
  - 63 Hsu JW, Vogelsang G, Jones RJ, et al. Bone marrow transplantation in Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:255–8 (case report).
  - 64 Vibhakar R, Radhi M, Rumelhart S, et al. Successful unrelated umbilical cord blood transplantation in children with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:855–61.
  - 65 Mitsui T, Kawakami T, Sendo D, et al. Successful unrelated donor bone marrow transplantation for Shwachman-Diamond syndrome with leukemia. *Int J Hematol* 2004;79:189–92 (review).
  - 66 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;17:204–6.
  - 67 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;158:995–1000 (review).
  - 68 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;21:849–51 [review].
  - 69 Smith OP, Chan MY, Evans J, et al. Shwachman-Diamond syndrome and matched unrelated donor BMT. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:717–8.
  - 70 Barrios N, Kirkpatrick D, Regueira O, et al. Bone marrow transplant in Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol* 1991;79:337–8.
  - 71 Arseniev L, Diedrich H, Link H. Allogeneic bone marrow transplantation in a patient with Shwachman-Diamond syndrome. *Ann Hematol* 1996;72:83–4.
  - 72 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;131:231–6.
  - 73 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;39:143–7.
  - 74 Bhatla D, Davies SM, Shenoy S, et al. Reduced-intensity conditioning is effective and safe for transplantation of patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:159–65.
  - 75 Yusuf U, Frangoul HA, Gooley TA, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in children with myelodysplastic syndrome or juvenile myelomonocytic leukemia: the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:805–14.
  - 76 Kuijpers TW, Alders M, Tool AT, et al. Hematologic abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome: lack of genotype-phenotype relationship. *Blood* 2005;106: 356–61.