

Yenidoğan Döneminde Tanı Konan Bir Shwachman Diamond Sendromu Vakası

Nalan KARABAYIR *, Servet Erdal ADAL *, Arzu AKÇAY *, Türkan UYGUR *

Yenidoğan Döneminde Tanı Konan Bir Shwachman-Diamond Sendromu Vakası

Shwachman Diamond sendromu (SDS) kemik iliği disfonksiyonu, ekzokrin pankreas yetersizliği, büyüme gelişme geriliği ve iskelet anomalileri ile karakterize otozomal resesif geçişli ender bir hastalıktır. Fanconi anemisi ve Diamond-Blackfan anemisinden sonra 3. sıklıkta görülen konjenital kemik iliği yetersizliği olan SDS 1/75000 sıklığında saptanmaktadır. Tanı genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkan hematolojik bozukluklarla konur. Bu makalede yenidoğan döneminde Shwachman-Diamond sendromu (SDS) tanısı konan ve yüksek doz G-CSF verilmesine rağmen, nötropeni persiste eden bir yenidoğan vakası sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Kemik iliği yetersizliği, Shwachman Diamond sendromu, yenidoğan

Çocuk Dergisi 2013; 13(1):43-46

A Case of Shwachman Diamond Syndrome in Neonate

Shwachman Diamond Syndrome (SDS) is a rare autosomal recessive disease characterized with bone marrow dysfunction, exocrine pancreatic insufficiency, growth and developmental delay and skeletal abnormalities. The condition which is recognized as a bone marrow failure ranks at the 3rd row of a disease which is frequently seen after Fanconi anemia and Diamond-Blackfan anemia and its incidence is nearly 1/75000. Usually, diagnosis is possible at early childhood due to hematological disorders. In this article, a newborn diagnosed with Shwachman-Diamond Syndrome (SDS) and having persisting neutropenia is presented.

Key words: Newborn, bone marrow failure, Shwachman Diamond syndrome

J Child 2013; 13(1):43-46

GİRİŞ

Shwachman Diamond sendromu (SDS) kemik iliği disfonksiyonu, ekzokrin pankreas yetersizliği, büyüme gelişme geriliği ve iskelet anomalileri ile karakterize, otozomal resesif geçişli ender bir hastalıktır. Fanconi anemisi ve Diamond-Blackfan anemisinden sonra 3. sıklıkta görülen konjenital kemik iliği yetersizliği olan SDS 1/75000 sıklığında saptanmaktadır⁽¹⁻³⁾. Tanı genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkan hematolojik bozukluklarla konur. Hastalığın doğal gidişi tam olarak bilinmemektedir. Çocukluk çağında mortalitenin major nedeni infeksiyon, malabsorbsiyon ve solunumu güçleştiren torasik bozukluktur⁽¹⁾.

Alındığı tarih: 01.07.2010

Kabul tarihi: 06.02.2013

* SB Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Nalan Karabayır, Koşuyolu Cad. Aksoy Sok. 6/11 Bakırköy / İstanbul

e-posta: nalankarabayir@hotmail.com

VAKA SUNUMU

Başka bir hastaneden lökopenisi ve üriner sistem infeksiyonu saptanarak tetkik amacıyla gönderilen 17 günlük hastanın yapılan muayenesinde tartı:3800 g (75-90 p) (dt: 3750 g) boy: 46 cm (3-10 p), bç: 35 cm (50 p) yüz görünümü kaba, makroglossi mevcut, batın distandü, organomegali yok, ekstremitelerinin orantılı kısa olduğu saptandı (Resim 1). Laboratuvar tetkiklerinde Hct: % 46, Hgb: 15.2 g/dL, WBC: 4600/mm³, kesin nötrofil sayısı: 690/mm³, Plt: 286000/mm³, üre: 16 mg/dl, crea: 0.18 mg/dL, AST: 8 U/L, ALT:8 U/L, CRP: 5.12 mg/dL bulundu. Periferik kan yaymasında lenfosit hakimiyeti olan hastanın trombositleri yeterli, blast hücresi görülmedi. KİA'da 3 seride matürasyonun mevcut ancak miyeloid serinin hipoplazik olduğu saptandı. Steatokrit % 11.7, dışkıda triptik aktivitesi negatif, amilaz (kan): 4.0 IU/mL, amilaz (idrar): 22.0 IU/mL ter testi: 5meq saptandı. Çekilen babygramda ekstremitelerinin orantılı kısa, thoraksı kısa ve dar olan



Resim 1. Vakamızda makroglossi, batın distansiyonu, kısa ekstremiteler ve dar thoraks.



Resim 2. Babygramda ekstremiteler kısalık, thoraks kısa ve dar, metafizlerde hafif genişleme.

hastanın metafizlerde hafif genişleme olduğu görüldü (Resim 2). Bu arada bakılan Hb F değeri % 36 bulunan hastanın NBT: % 5, uyarılmış NBT: 12 olan hastanın T lenfosit profilinde CD3: % 56, CD19: % 7, CD4: % 30, CD8: % 21, CD4/CD8:1.4, CD16/CD56: % 8.4 Aktivite: % 10, CD45: % 90 bulundu. İdrar sedimentinde 8-10 lökosit saptanan hastaya kültür alınarak antibiyoterapi başlandı. Bu belirti ve bulgularla Schwasmann Diamond sendromu düşünülen hastanın diyeti elementer formula ile değiştirildi. Aralıklı olarak 5 μ /kg G-CSF uygulanan hastanın kesin nötrofil sayısı 260-630/mm³ arasında değişti. Tedaviye pankreas enzim replasmanı eklenen hastanın batın distansiyonu geriledi. Bu arada iki kez kromozom analizi için kan örneği alındı. Ancak, fibroblast kültüründe üremesi olmayan hasta infeksiyonunun ortadan kalkması üzerine ayaktan takibe alındı. Yapılan kontrollerinde kesin nötrofil sayıları 300-750 arasında değişen hastanın G-CSF dozu 10 μ /kg'a çıkılmasına rağmen, hastanın mutlak nötrofil değerleri sürekli 1000'in altında seyretti. Bu arada üriner infeksiyonu tekrar eden hastanın yapılan tetkiklerinde özellik bulunmadı. Bir kez de pnömoni geçiren hastanın iki aylıkken tartısı 5200 g olup, kemik iliği transplantasyonu için hazırlık yapılmaktadır.

TARTIŞMA

SDS ilk kez 1964 yılında tanımlanmış multisistem tutulumlu otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Fanconi anemisi ve Diamond-Blacfan anemisinden sonra 3. sıklıkta görülen konjenital kemik iliği yetersizliği olan SDS, 1/75000 sıklığında görülmekte olup, erkek/kız oranı 1.7:1 olarak bildirilmektedir⁽¹⁾. Tam nötropeni ya da kemik iliği yetersizliği, pankreatik yetersizlik ve iskelet anomalileri triadı ile konur^(2,3).

Sıklık ya da persistan nötropeni hastaların % 88-100'ünde ortaya çıkan ve SDS'de en sık görülen hematolojik bozukluktur. HbF yüksekliğinin eşlik ettiği anemi genellikle hafif olup, vakaların % 80'inde görülürken trombositopeni vakaların % 25-88'inde saptanır. Sitopeni şiddeti değişkenlik gösterebilir, ancak tamamen ortadan kalkmaz. Kemik iliği bulguları ise çeşitli derecede hipoplaziden yağ infiltrasyonuna kadar değişebilir⁽⁴⁾. SDSli hastalar tekrarlayıcı viral, bakteriyel ve fungal infeksiyonlara duyarlıdır. Özellikle yaşamın ilk yılında sepsis iyi tanımlanmış fatal bir komplikasyondur. İnfeksiyonlara eğilim en fazla nötropeniden kaynaklanmakla beraber çeşitli B ve T hücre defektleri ile nötrofil motilite, migrasyon ve kemotaksis bozukluğu da bildirilmektedir^(1,5). SDS'de bozuk

olan SBDS geninin kodladığı proteinin kemotaksis bozukluğunda rolü olabileceği ileri sürülmektedir (6). Bunların dışında SDS vakaların 1/3'ünde miyelo-displastik sendrom ya da AML geliştiği bildirilmektedir (1). NBT ve T lenfosit profili normal olan vakamızda persiste eden ve yüksek doz G-CSF'e yanıt vermeyen bir nötropeni mevcuttu.

SDS çocukluk çağında pankreatik yetersizliğe yol açan en sık ikinci nedendir (7). Tipik olarak SDS hastalar 4 ay civarında bazı pankreatik yetersizlik bulguları gösterir ancak hematolojik bozukluklar erken çocukluk döneminde ortaya çıkar (4). Asinuslerin gelişim bozukluğuna bağlı değişik derecelerde pankreatik disfonksiyon SDS'nin önemli özelliklerinden biridir (1). Pankreatik yetersizliğin şiddeti hematolojik ya da iskelet anormallikleriyle paralellik göstermez. Pankreatik disfonksiyon serum tripsinojen düzeyi, serum izoamilaz düzeyi, dışkıda yağ miktarı ve kan amilaz düzeyi ile belirlenebilir. Ultrason ekojenite artışı gösterebilir (1). SDS çocukların yaklaşık yarısı çocukluk çağında pankreatik yetersizlikleri ortadan kalkar ve enzim replasman tedavisine gereksinimleri kalmaz (8). Vakamızda steatokrit düzeyi yüksek ve dışkıda triptik aktivitesi negatif bulunduğu için pankreatik yetersizlik olduğu düşünüldü.

Hastaların pek çoğunda iskelet anormallikleri söz konusudur. Sıklıkla femur başını tutan ve asemptomatik olan metafizer dizostoz hastaların yaklaşık yarısında görülür. SDS'li hastaların 1/3'ünde kısa kosta, kostokondral kalınlaşma ve daralmış toraks gibi toraks anormalliklerine rastlanır. Vakaların az bir kısmında bu anormallikler yenidoğan dönemde torasik distrofi ve solunum yetersizliğine yol açar (9). Bunların dışında klinodaktili, sindaktili, pes cavus, kifoz, skolyoz, osteopeni, vertebral kollaps, femur epifizinde kayma gibi anormalliklere rastlanabilir (1). Vakamızın babygramında ekstremiteleri orantılı kısalık, toraks kısa ve dar ve metafizlerde genişleme saptandı. Büyüme gelişme geriliği SDS'li hastalarda siktir ve pek çok faktöre bağlıdır. Ortalama doğum ağırlığı 25. persantilde olmakla beraber 1 yaştan sonra vakaların yarısında 3p altında kalır (10). Vakamızın doğum ağırlığı 75-90p bulundu.

Vakaların % 50-75'inde özellikle küçük yaş grubun-

da hepatomegali ya da karaciğer enzim düzeylerinde yükselme saptanır (1). Diş anomalileri, böbrek, göz, deri, testis, endokrin pankreas, kalp, sinir sistemi ve kraniofasyal anomaliler diğer bildirilen ender anomalilerdir (11). Vakamızda makroglossi dışında anomalie saptanmadı.

Vakaların % 44'ünde ender bir sitogenetik anomalilik olan isokromozom 7q bildirilmektedir (12). Vakamızın kromozom tetkikinin yapılması için iki kez örnek alındı, ancak ağır lökopenik olan hastanın fibroblast kültüründe üreme olmadı.

Hastalığın doğal gidişi tam olarak bilinmemekle beraber medyan sürvinin 35 yıl olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (13). Çocukluk çağında mortalitenin major nedeni infeksiyon, malabsorbsiyon ve solunumu güçleştiren torasik bozukluktur (1).

Sonuç olarak, yenidoğan döneminde lökopenik vakalarda SDS düşünülmesi ve ayırıcı tanı için gereken tetkikler yapılmalıdır. Vakamızda olduğu gibi ender de olsa nötropeni persiste edebilir ve hastada sık infeksiyonlara neden olabilir.

KAYNAKLAR

1. Dror Y. Review: Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:892-901. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.20478> PMID:16047374
2. Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A. Shwachman-Diamond Syndrome: A Review of the Clinical Presentation, Molecular Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:233-48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2009.01.007> PMID:19327581 PMCID:2754297
3. Kuijpers TW, Nannenberg E, Alders M, et al. Congenital aplastic anemia caused by mutations in the SBDS gene: A rare presentation of Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatrics* 2004;114:387-91. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2003-0651-F> PMID:15342903
4. Black VL, Soltau T, Kelly DR, Berkow RL. Shwachman-Diamond Syndrome Presenting in a Premature Infant as Pancytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:123-44. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.21550> PMID:18322927
5. Smith OP, Hann IM, Chessells JM, et al. Haematological abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol* 1996;94:279-84. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1788.x> PMID:8759887
6. Wessels D, Srikantha T, Yi S, Kuhl S, Aravind L, Soll DR. The Shwachman-Bodian-Diamond syndrome gene encodes an RNA-binding protein that localizes to the pseudopod of Dictyostelium amoebae during chemotaxis. *J Cell Sci* 2006;119:370-9. <http://dx.doi.org/10.1242/jcs.02753> PMID:16410554
7. Mack DR. Shwachman syndrome. *J Pediatrics* 2002;141:164-5.

- <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2002.126918>
PMid:12183708
8. **Spoto-Cannons AC.** Schwasman Diamond Syndrome. <http://emedicine.medscape.com/article/958476-print>
 9. **Makititie 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. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0009-9163.2004.00198.x>
 10. **Mack DR, Forstner GG, Wilshanski M, et al.** Shwachman syndrome: Exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. *Gastroenterology* 1996;111:1593-602. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(96\)70022-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(96)70022-7)
 11. **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;135:81-88.) [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70332-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70332-X)
 12. **Marck DR, Forstner GG, Wilschanski M, et al.** Shwachman syndrome: Exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. *Gastroenterology* 1996;111:1593-160. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(96\)70022-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(96)70022-7)
 13. **Alter PB.** Shwachman-Diamond syndrome. In: Nathan DG, Orkin Sh. Editors. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 6th ed, vol 1. Philadelphia WB Saunders. 2003;306-9.