



Shwachman–Diamondin oireyhtymä: diagnostinen haaste

Shwachman–Diamondin oireyhtymä on harvinainen autosomissa peittyvästi periytyvä sairaus, jonka pääpiirteet ovat imeytymishäiriöön johtava haiman eksokriinisen erityksen vajaus sekä verenkuvamuutoksiin, tulehdusherkyyteen ja suurentuneeseen leukemiariskiin johtava luuytimen toimintahäiriö. Oireistoon liittyvät lisäksi kasvuhäiriö, luustodysplasia ja osteoporoosi. Suurella osalla potilaista esiintyy myös maksan toimintahäiriöitä, oppimisvaikeuksia ja hampaiston ongelmia. Sairaus ilmenee tyypillisesti jo varhaislapsuudessa vaikeina suolisto-oireina, mutta oireisto lievenee iän myötä ja kliininen kuva voi myöhemmällä iällä olla huomattavan vaihteleva. Monimuotoisen oirekuvan vuoksi sairaus on todennäköisesti alidiagnosoitu.

Vuonna 1964 Bostonin Harvardin lastensairaalan lääkärit kuvasivat kuusi lapsipotilasta, jotka sairastivat ”epätyypillistä kystistä fibroosia”. Lapset kasvoivat huonosti, ja heillä todettiin haiman avoeritystoiminnan vajaus ja neutropenia. Selkeänä erona kystistä fibroosia sairastaviin lapsiin oli, että näille potilaille ei kehittynyt kystiseen fibroosiin liittyviä keuhko-oireita ja hikikokeen tulos oli normaali. Harvardin tutkijat esittivät, että kyseessä olisi uusi, aiemmin tunnistamaton oireyhtymä, joka voidaan erottaa kystisestä fibroosista normaalin hikikoetuloksen avulla (Shwachman ym. 1964). Samana vuonna Lontoon Great Ormond Streetin lastensairaalan patologit julkaisivat oman tutkimuksensa harvinaisesta ”synnynnäisestä eksokriinisen haiman lipomaatoosista” kuvaten samalla oireyhtymälle tyypillisen haiman histopatologisen löydöksen (Bodian ym. 1964).

Uusi oireyhtymä nimettiin Shwachmanin tai Shwachman–Diamondin oireyhtymäksi (SDS). Jo ensimmäisten julkaisujen perusteella taudin epäiltiin olevan perinnöllinen, sillä Harvardin lastensairaalan kuudesta lapsipotilaasta kolme oli sisaruksia.

Genetiikka

Vuonna 2003 Toronton yliopiston tutkijat tunnistivat kromosomista 7q11 oireyhtymään liittyvän geenin, joka nimettiin Great Ormond Streetin patologiainkin työtä kunnioittaen Shwachman–Bodian–Diamondin syndrooman geeniksi (*SBDS*). Toiminnallisen *SBDS*-geenin läheisyydessä sijaitsee pseudogeeni *pSBDS* eli lähes identtinen mutta toimimaton kopio DNA:ta, jossa on useita toimintaa estäviä mutaatioita. Perimän muutokset pelkästään pseudogeenin alueella eivät vaikuta geenin koodaamaan valkuaisaineeseen, mutta lähes 90 %:lla Shwachman–Diamondin oireyhtymää sairastavista on todettu pseudogeenin ja aktiivisen geenin DNA:n vaihtumista, mikä johtaa oireyhtymää aiheuttaviin mutaatioihin *SBDS*:ssä. Sairaus periytyy autosomissa peittyvästi siten, että potilailla on yleensä kaksi erilaista *SBDS*-mutaatiota (yhdistelmäheterotsygotia) (Boocock ym. 2003).

Erilaisia *SBDS*-geenimutaatioita on tunnistettu jo yli 50 (Costa ja Santos 2008), vaikka yli 60 % potilaista kantaa toista tai molempia kahdesta valtamutaatiosta. Noin 10 %:lla oireyhtymää sairastavista ei todeta mutaatioita *SBDS*-geenin alueella. Tämän geenin koodaamaa valkuaisainetta löytyy bakteereja lukuun

1711

ottamatta kaikista kasvi- ja eläinsoluista, ja sen on todettu vaikuttavan solujen perusluonteisiin toimintoihin ainakin ribosomibiosynteesin ja solujen jakautumistapahtumien kautta (Ganapathi ja Shimamura 2008).

Kliininen kuva ja diagnostiset kriteerit

Kliininen SDS-diagnoosi edellyttää haiman avoerityksen vajaatoimintaa sekä tyypillisiä luuytimen ja veren kuvan muutoksia, yleisimmin luuytimen hypoplasiaa ja neutrofiilisten solujen vähäisyyttä perifeerisessä veressä (TAULUKKO 1). Oireyhtymään liittyy lisäksi monen muun elimen toiminnan muutoksia (KUVA 1).

Gastroenterologiset piirteet. Haiman avoerityksen häiriöstä johtuen lähes kaikilla potilailla on imeväisiästä alkaen rasvaripuli (Mack ym. 1996). Ripuli vaikeutuu yleensä, kun rintaruokinta loppuu. Rintamaito sisältää lipaasia, ja siksi oireet ovat sen saannin aikana vähäisemmät. Kasvuhäiriön ilmaantuminen ajoittuu usein tähän vaiheeseen. Tyypillisesti potilaat ulostavat useaan kertaan päivässä runsaita, pahanhajuisia ja rasvaisia ulosteita; runsas bakteerikäyminen suolessa aiheuttaa vaikeita ilma-vaivoja. Yli puolella potilaista oireisto lievittyy merkittävästi viiden vuoden ikään mennessä, ja osa potilaista voi luopua entsyymikorvaushoidosta aikuisiällä.

Kuvantamistutkimuksissa haima näkyy rasvoittuneena (KUVA 2) (Toiviainen-Salo ym. 2008). Haimaentsyymien vähäisyys heikentää rasvaliukoisten vitamiinien (A-, D-, E- ja K-vitamiini) imeytymistä. Osalla lapsipotilaista esiintyy syömisongelmia ja ruokailusta kieläytymistä.

Varhaislapsuudessa valtaosalla potilaista todetaan myös aminotransferaasiarvojen suurenemista maksan toimintahäiriön merkinä ja hepatomegalia. Sekä maksan koko että maksaentsyymien pitoisuudet normalistuvat yleensä viiden vuoden ikään mennessä. Maksan toimintahäiriön kliinisestä normaalistumisesta huolimatta voidaan myöhemmällä iällä todeta veren sappihappopitoisuuden kasvua ja joskus maksan mikrokystia kuvantamistutkimuksessa

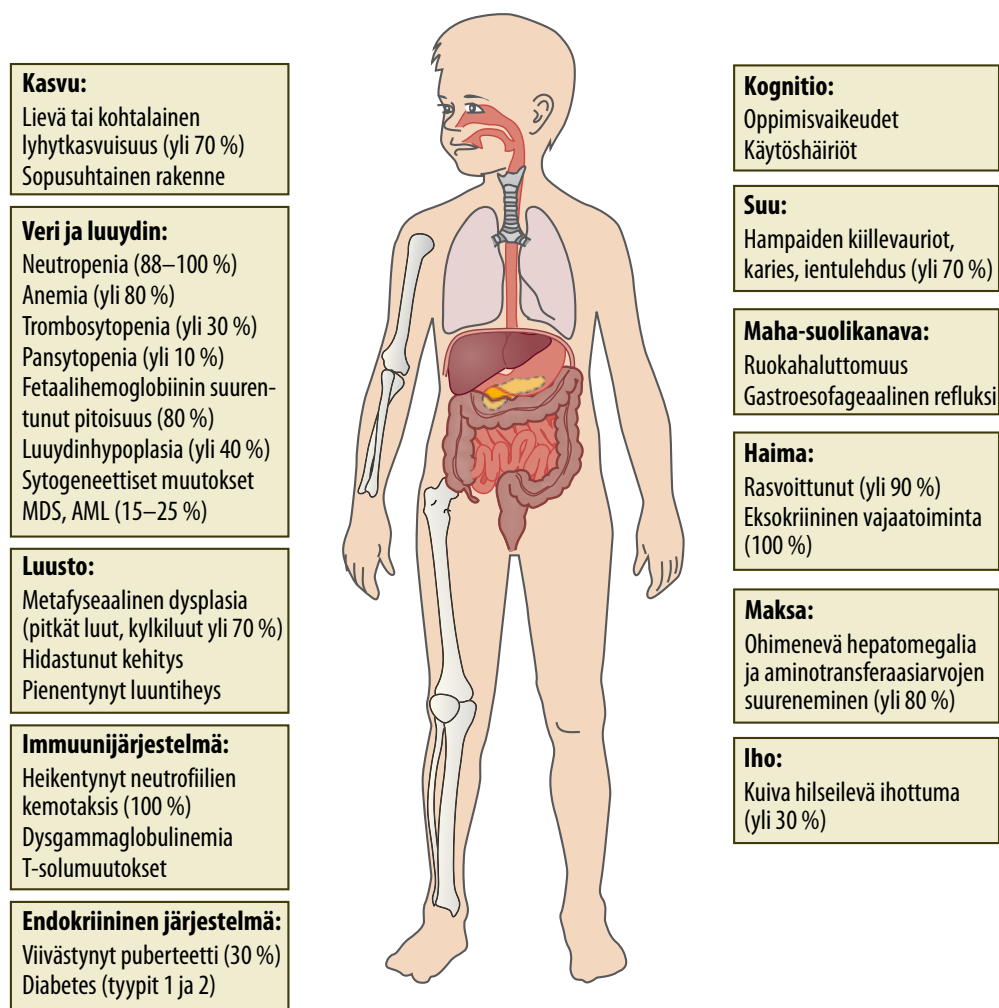
TAULUKKO 1. Shwachman–Diamondin oireyhtymän diagnostiset kriteerit (SDS Consensus Guidelines Group, 2010). Diagnoosin edellytyksenä on vähintään kahden pääkriteerin (I–V) täyttyminen.

- I Haiman eksokriinisen toiminnan häiriö (vähintään kaksi seuraavista):**
 - A) Vähintään kahden haimaentsyymien toimintaa mittaavan laboratorioarvon pienuus (ulosteen elastaasi, seerumin trypsinogeeni, amylaasi ja lipaasi)
 - B) Normaali hikitestitulos ja joko poikkeava tulos ulosteen 72 tunnin rasva-analysissä tai vähintään kahden rasvaliukoisen vitamiinin (A, E, D, K) pienentynyt pitoisuus veressä
 - C) Rasvoittunut haima (kuvantaminen, histologia)
- II Neutropenia (alle $1500 \times 10^6/l$ toistuvasti vähintään kolmen kuukauden välein otetuissa näytteissä)**
- III Muut hematologiset poikkeavuudet (ainakin yksi seuraavista, toistuvasti vähintään kolmen kuukauden välein otetuissa näytteissä)**
 - A) Anemia tai trombosytopenia (alle $150 \times 10^9/l$)
 - B) Veren fetaalihemoglobiinin suurentunut pitoisuus
 - C) Punasolujen makrosytoosi (kun muut syyt siihen on suljettu pois)
- IV SBDs-geenitestin positiivinen tulos**
- V Sisaruksella todettu SDS**

Hematologiset ja immunologiset piirteet.

Oireyhtymään olennaisesti liittyvä luuytimen toimintahäiriö johtaa yhden tai useamman solulinjan puutokseen. Lähes kaikilla potilailla todetaan joko jatkuvaa tai ajoittaista neutropeniaa; solujen määrä voi vaihdella normaalista huomattavan pieneen. Vakava neutropenia altistaa toistuville bakteeritulehduksille, jotka saattavat pahimmillaan olla henkeä uhkaavia. Neutrofiilisten solujen liikkuvuus (kemotaksis) on SDS-potilailla myös heikentynyt. Normokromista anemiamä todetaan 80 %:lla potilaista ja lisääntyneeseen verenvuototai-pumukseen johtavaa trombosytopeniaa noin kolmanneksella; lievä trombosytopenia on tavallinen. Kolmen solulinjan puutokset voivat ennakoita luuytimen aplasian kehittymistä. Potilailla todetaan usein varhaislapsuudessa huomattavasti lisääntyneitä fetaalihemoglobiinin pitoisuuksia (Dror 2005).

Luuydintutkimuksessa tavallisin löydös on

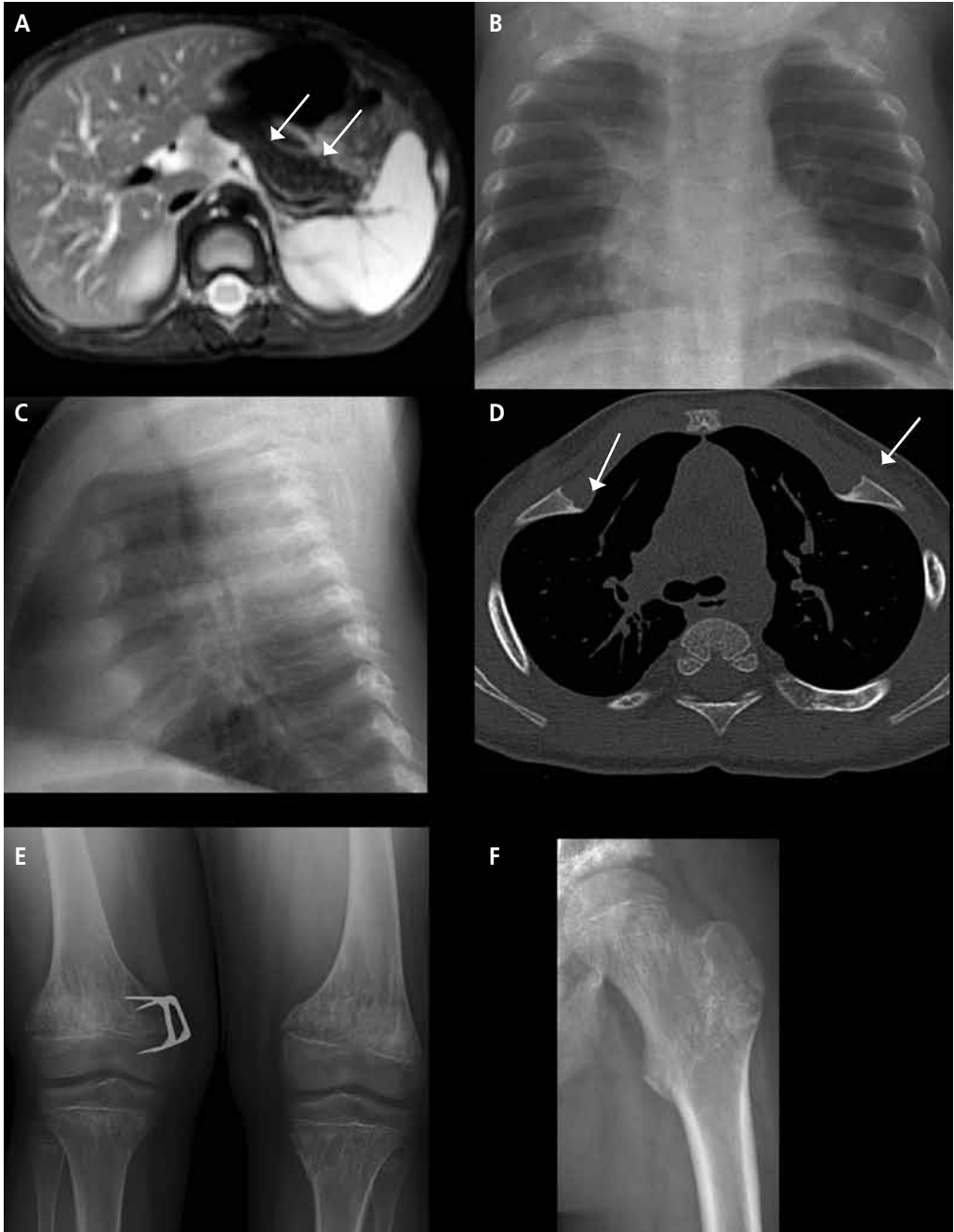


KUVA 1. Shwachman–Diamondin oireyhtymän aiheuttamat muutokset eri elinryhmissä. MDS = myelodysplastinen syndrooma, AML = akuutti myeloinen leukemia

ytimen rasvoittuminen ja yhden tai useamman solulinjan puutos. Luuytimen sytogeneettiset muutokset ovat yleisiä, muutoin harvinainen isokromosomi 7q (i7q) todetaan SDS-potilailla usein. Pahanlaatuisten luuydinmuutosten riski on suuri, ja säännöllinen veren kuvan seuranta ja tarvittaessa luuydintutkimus ovat aiheellista. Tavallisin pahanlaatuinen veritauti SDS-potilailla on akuutti myeloinen leukemia (AML) (Dror ym. 2002).

Neutropenian lisäksi myös T- ja B-solujen toiminta on häiriintynyt, mikä johtaa sekä soluvälitteisen että humoraalisen immunitetin häiriöihin (poikkeava rokotusvaste, pienet im-

munoglobuliinipitoisuudet), ja SDS-potilailla esiintyy etenkin varhaislapsuudessa runsaasti sekä bakteeri- että virusinfektioita. Sieniinfektioita potilailla on harvoin; niitä on todettu ainoastaan kantasolusiirtojen yhteydessä. Infektiot vähenevät yleensä iän myötä, mutta vakavien tulehdustautien riski säilyy läpi elämän. Syvä neutropenia lisää potilaiden bakteeritulehdusriskiä, mutta immuunipuutoksen ja neutrofilien heikentyneen liikkumiskyvyn vuoksi SDS-potilas voi sairastua jopa henkeä uhkaavaan infektiin myös ilman neutropeniaa (Dror ym. 2001, Grinspan ja Pikora 2005).



KUVA 2. Shwachman–Diamondin oireyhtymälle tyypillisiä kuvantamislöydöksiä. **A)** Rasvoittunut haima (nuolet) näkyy tummana rasvasuppressiosekvenssissä (T2 fs, TR 1200 ms, TE 70 ms). **B** ja **C)** Keuhkokuvissa näkyvät oikean keuhkoportin atelektasijuosteen ja vasemman alalohkon tulehdusmuutoksen lisäksi lyhyet ja etuosistaan leventyneet ja kuppimaiset kylkiluut. **D)** Tietokonetomografiakuva osoittaa rintakehän epämuotoisuuden, lyhyet kylkiluut sekä kostosternaaliliitosten leventymisen ja kuppimaisuuden (nuolet). **E** ja **F)** Polvien ja lonkan metafyyssien tyypilliset juosteiset luumuutokset (metafyseaalinen dysplasia) voivat johtaa myös raajojen virheasentoihin. Potilaan oikeaan polveen tehty virheasennon korjaamiseksi mediaalinen hemi-epifyseodeesi, jonka jäljiltä ovat metallisinkilät.

Luusto. Oireyhtymään liittyy yleensä lievä, mittasuhteiltaan sopusuhtainen lyhytkasvuisuus, joskin osa potilaista on normaalimitaisia. Osa potilaista on jo syntyessään pienikokoisia, toisilla kasvun hidastuma tulee esiin vasta ensimmäisten ikävuosien aikana. Ravitsemuksen paranemisella ja haimaentsyymikorvaushoidolla ei ole todettu olevan vaikutusta pituuskasvuun, mutta painon kehitys yleensä normalistuu hoidon myötä.

SDS luetaan luustodysplasoiden joukkoon. Suurimmalla osalla potilaista todetaan ainakin jossain kasvun vaiheessa tunnusomaisia muutoksia luiden metafyysialueilla (Mäkitie ym. 2004). Tyypillisimmät kohdat ovat kylkiluiden luu-rustoliitokset, polvet ja lonkat (KUVA 2). Joskus alaraajojen dysplasiamuutokset johtavat kirurgista hoitoa vaativiin raajojen epämuodostumiin (KUVA 2). Myös luun mineraalitiheys on pienentynyt, ja sen seurauksena on lisääntynyt murtumariski. Luubiopsialöydösten perusteella kyseessä on ns. low turnover -osteoporoosi, jossa sekä uudisluun tuotanto että luun resorptio ovat vähentyneet. Taustalla ei siten ole ainoastaan D-vitamiinin puutos vaan häiriö luusolujen toiminnassa (Toiviainen-Salo ym. 2007).

Muut oireet. Hilseilevä, yleisimmin hiuspohjassa esiintyvä ihottuma varhaislapsuudessa, hampaiden ja suuontelon sairaudet (laajalainen karies, kiilteen kehityshäiriöt ja ientulehdukset), lievä tai kohtalainen kehityksen hidastuma ja älyllisen suorituskyvyn heikkeneminen sekä viiveinen puberteetti ovat yleisiä löydöksiä SDS-potilailla. Myös tyypin 1 ja 2 diabetesta, munuaisten toiminnanhäiriötä ja sydänlihaksen muutoksia on kuvattu (Mack ym. 1996).

Erotusdiagnostiikka

Erotusdiagnostiikassa tulee sulkea pois samantapaista oirekuvaa aiheuttavat sairaudet (TAULUKKO 2). Suomalaisessa väestössä harvinainen mutta maailmanlaajuisesti yleisin haiman vajaatoimintaa lapsille aiheuttava sairaus kystinen fibroosi todetaan hikitestillä, jonka tulos on SDS-potilailla normaali.

TAULUKKO 2. Shwachman–Diamondin oireyhtymän erotusdiagnostisia vaihtoehtoja.

Imeytymishäiriö, ripuli, ihottuma
Maitoallergia, muu vaikea ruoka-allergia
Keliakia
Haiman eksokriinisen toiminnan vajaus
Kystinen fibroosi
Pearsonin oireyhtymä
Johanson–Blizzardin oireyhtymä
Luuytimen toimintahäiriö
Fanconin anemia
Diamond–Blackfanin anemia
Synnynäiset neutropenia-oireyhtymät
Kasvuhäiriö, luudysplasia
Rusto-hiushypoplasia

Epidemiologia ja ennuste

Lääketeieteellisessä kirjallisuudessa on toistaiseksi kuvattu noin 500 SDS-potilasta. Sairauden esiintyvyydeksi on arvioitu 1:75 000 ja geenivirheen kantajataajuudeksi 1:110.

Oireyhtymään liittyy vahvasti lisääntynyt pahanlaatuisen veritaudin riski: kumulatiivisen leukemiariskin on arvioitu olevan yli 70 %. Tavallisin hematologinen syöpä on AML, johon arviolta 15–25 % potilaista sairastuu. Kiinteitä kasvaimia on toistaiseksi kuvattu esiintyneen vain yhdellä potilaalla (haimasyöpä). Nykytietojen perusteella potilaiden eliniän ennuste on huonontunut, mutta aikuisikään ulottuvia tutkimuksia on tehty vain muutamia. Kantasolusiirtojen uskotaan tulevaisuudessa parantavan eliniän ennustetta. Huolimatta autosomaalisesta peittyvästä periytyvyydestä 60 % diagnosoiduista potilaista on miehiä. Miehillä on myös selvästi suurempi riski sairastua leukemiaan: 92 % leukemiaan sairastuneista potilaista on miehiä (Dror ym. 2002, Alter 2007).

SDS Suomessa

Suomessa on diagnosoitu vuoteen 2009 mennessä yhteensä noin 30 potilasta, tosin osalla potilaista diagnoosi on paljastunut vasta haiman histologisessa tutkimuksessa potilaan kuoltua äkillisesti selittämättömään myokardiittiin (Savilahti ja Rapola 1984). Suomalai-

sista potilaista 12:lla sairauden diagnoosi on pystytty varmistamaan myös geenitutkimuksella. Samoin kuin muualla maailmassa myös Suomessa valtaosa potilaista on heterotsygootteja kahden tavallisimman mutaation suhteen. Täkäläisten potilaiden mutaatiokirjossa ei ole tunnistettu ”suomalaisia” mutaatioita, eikä myöskään sukutaustaa tutkittaessa ole ilmennyt viitteitä potilaiden tai geenivirheen kantajien rikastumisesta maantieteellisesti (KUVA 3).

Vaikka suurimmalla osalla suomalaisista potilaista kliininen diagnoosi on varmistunut varhaislapsuudessa, osalla diagnoosi on selvinnyt vasta myöhemmällä iällä ja oirekuva on ollut epätyypillinen. Seuraavat potilasesimerkit valottavat sairauden monimuotoista ilmentymistä.

POTILAS 1 on 1980-luvulla täysiaikaisena ja normaalikokoisena syntynyt poika, jolla ilmeni jo ensimmäisen elinkuukauden aikana runsaita ulosteita, kasvun hidastumaa, kuivaa ihottumaa ja hypotoniaa. Potilas sairasti useita korvatulehduksia, ja vuoden iässä todettiin aminotransferaasiarvojen kohtalainen suureneminen ja röntgenkuvissa nähtiin poikkeavaa luurakennetta alaraajojen metafysialueilla. Potilaan ollessa puolitoistavuotias laboratorikokeissa todettiin neutropenia, ulosteessa runsaasti rasvaa ja tuoloin käytössä olleella ohutsuolen aspiraatiomenetelmällä haimaentsyymien puute. Hikikokeen tuloksen oltua toistuvasti negatiivinen voitiin tehdä SDS-diagnoosi, ja haimaentsyymikorvaushoidolla ripulioireisto lievittyi.

Potilaalla oli kouluikään mennessä ollut yli kymmenet tympanostomiaputket, mutta vähitellen infektiokierre alkoi helpottua – tosin ihopaiseita ilmaantui ajoittain. Hänen toinen lonkkansa leikattiin 11 vuoden iässä; syynä epäily Legg–Calve–Perthesin taudista. Tätä ennen hänellä oli ollut ranteen ja toisen lonkan murtuma pienenergiaisten vammojen seurauksina. Lisäksi hänellä todettiin 12-vuotiaana tyyppin 1 diabetes. Potilaalla oli merkittäviä oppimisvaikeuksia koko kouluajan, eikä hän kyennyt suorittamaan peruskoulua loppuun. Aikuisiällä haimaentsyymikorvaushoidon tarvetta ei enää ole ollut. Aikuispituus on 160 cm. Potilaalla on vaikea osteoporoosi; 24 vuoden iässä todettiin merkittävästi pienentynyt lannerangan luuntiheys (T-arvo -3,7).

POTILAS 2 tuli 14-vuotiaana lastenortopedin lähettämänä jatkotutkimuksiin polven röntgenkuvailöydösten vuoksi. Hänellä oli syntymän jälkeen ollut lieviä hengitysvaikeuksia, ja viikon ikäisenä hän oli sairastanut streptokokkipneumonian. Hänet oli lähetetty puolentoista vuoden iässä sairaalatutkimuksiin

kasvun hidastumisen, anemian ja ulosteiden runsauden vuoksi. Tuolloin oli tehty ohutsuolibiopsia ja verikokein keliakiaseulonta. Näissä ei todettu poikkeavaa. Anemiakin korjautui ja suolioireisto helpottui vähitellen itsestään.

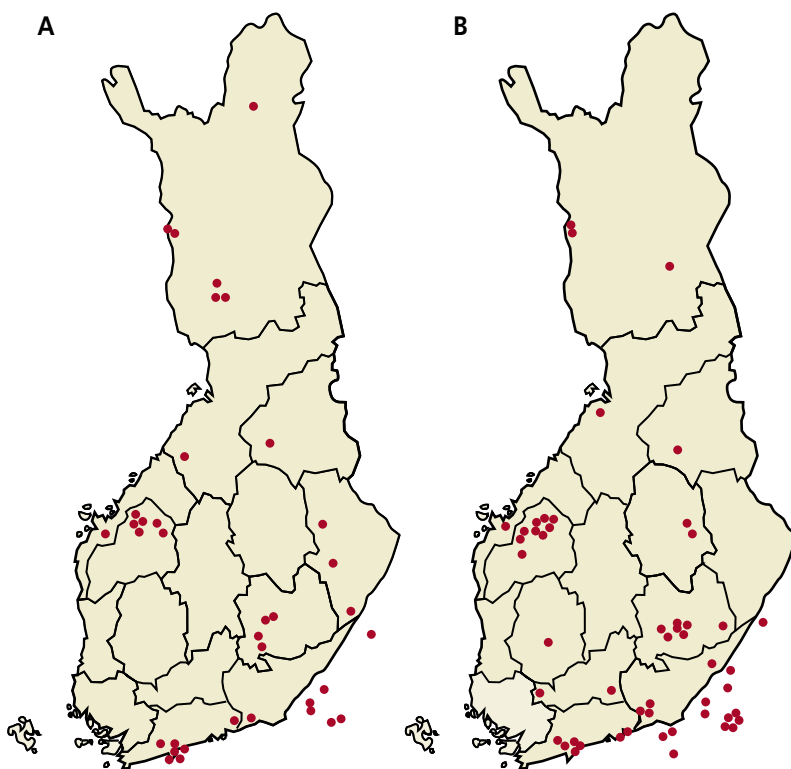
Kymmenen vuoden iässä potilaan oikea polvi oli kääntynyt valgukseen. Röntgenkuvissa näkyi reiden ja säären metafysyissä muutoksia, joiden perusteella epäiltiin enkondromatoosia. Virheasennon vuoksi polvi leikattiin (hemiepifyseodeesi). Potilaan ollessa 14-vuotias toiseen polveen oli kehittynyt varusvirheasento. Metafysysmuutosten vuoksi ortopedi ohjasi hänet pediatriiseen luustontutkimukseen. Luustomuutokset herättivät epäilyn SDS:stä. Laboratorikokeissa todettiin neutropenia ja ulosteen pieni elastaasipitoisuus. Diagnoosi varmistui geenitestillä.

POTILAS 3 diagnosoitiin potilaan vanhemman veljen osallistuessa SDS-tutkimusprojektiin. Isoveljen tauti ei ilmennyt varhaislapsuudessa rajuin suolioirein ja diagnosoitu jo 15 vuotta aiemmin. Tutkimuksen yhteydessä selvisi, että tuolloin kuusivuotiaalla potilaalla ei ollut esiintynyt kuukauden ikäisenä sairastetun tehohoitoa vaatineen sepsiksen ja ensimmäisen ikävuoden korvatulehduskierteen lisäksi sairaalahoitoa vaativia oireita. Tutkimusvaiheessa hänellä esiintyi päivittäin useita vaaleita ulosteita ja hän oli ikäisiään pienempi (pituus -2,7 SD). Jatkotutkimuksissa paljastui ulosteen pieni elastaasipitoisuus haiman eksokriinisen vajaatoiminnan merkinä ja veren kuvassa neutropenia sekä lievä anemia. Geenitestissä molemmilla veljeksillä varmistettiin identtiset *SBDS*-mutaatiot.

Hoito ja seuranta

Haiman avoerityksen vajaatoimintaa hoidetaan entsyymikorvaushoidolla. Annos on yksilöllinen. Hoidolla tulee saavuttaa normaali ulostustaajuus ja vatsan kivuttomuus. Rasvaliukoisten D-, A- ja E-vitamiinien pitoisuutta ja veren hyytyvyyttä tulee seurata vuosittain ja tarvittaessa korjata imeytymishäiriöstä johtuvaa rasvaliukoisten vitamiinien puutetta vitamiinilisillä. Suolioireiden helpottaessa iän myötä osa potilaista voi vähentää haimaentsyymikorvaushoitoa tai lopettaa sen kokonaan. Varhaislapsuudessa esiintyvä maksan toimintahäiriö ei yleensä aiheuta kliinisiä oireita eikä vaadi hoitotoimia.

Luuytimen toimintahäiriön seurantaan suositellaan säännöllisiä veren kuvatutkimuksia ja tarvittaessa luuydinnäytteen ottoa. Osa potilaista tarvitsee toistuvasti verivalmisteita vaikean anemian tai trombosytopenia vuoksi.



KUVA 3. Suomalaisten Shwachman–Diamondin oireyhtymää sairastavien potilaiden isovanhempien (A) ja isoisoivanhempien (B) syntymäpaikat.

Vakavaa neutropeniaa on joillakin potilailla hoidettu menestyksekkäästi valkosolukasvutekijähoidolla.

Toisin kuin haiman toimintahäiriö luuytimen toimintahäiriö ei korjaannu iän myötä, vaan potilailla on lisääntynyt riski sairastua myelodysplastiseen syndroomaan tai myeloiiseen leukemiaan. SDS-potilaita on hoidettu siirtämällä terveiltä luovuttajilta saatuja kantasoluja. Potilaat ovat saaneet kantasolusiirron yhteydessä annetuista liitännäishoidoista (syklofosfomidi ja koko kehon sädetys) eri elinten vakavia vaurioita tavanomaista herkemmin. Kevennetyn ohjelman mukaisesti hoidetuilla elinlaurioiden riski ja kantasolusiirtoihin liittyneet komplikaatiot ovat vähentyneet (Sauer ym. 2007, Bhatla ym. 2008).

Kaikkiin SDS-potilaiden infektioiden tulee suhtautua vakavasti ja reagoida nopeasti piteen mielessä, että sekä neutropenia että muut immunitetin häiriöt voivat johtaa hengenvaa-

rallisiin septisiin tulehduksiin. Vauvaiässä ehkäisevä antibioottilääkitys saattaa olla tiheiden infektioiden vuoksi tarpeen. On tärkeää todeta oireyhtymään liittyvä immuunijärjestelmän häiriö B- ja T-soluissa etenkin potilailla, joilla esiintyy vakavia tulehduksia suojaavasta neutrofilimäärästä huolimatta. Immunoglobuliinihoitoa on annettu joillekuille vaikeasta toiminnallisesta immunoglobuliinipuutoksesta kärsiville potilaille, joilla infektiota ei ole muuten saatu hallintaan ja joilla hoitovaste on ollut kliinisesti todettavissa. Hammaslääketieteellisten ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä on syytä harkita asianmukaista ehkäisevää antibioottilääkitystä näille potilaille. Hammas- ja ienperäisten ongelmien takia potilaiden tulisi olla hammaslääkärin säännöllisessä seurannassa.

Metafyseaalisen dysplasian laajuus diagnosoivaiheessa määritetään röntgenkuvilla. Yleensä keuhkokuva ja toisen puolen raajojen

YDINASIAAT

- » Shwachman–Diamondin oireyhtymä on monimuotoinen autosomissa peittyvästi periytyvä sairaus, johon liittyvä geenivirhe on löydetty hiljattain.
- » Tyypillisesti sairaus ilmenee jo varhaislapsuudessa vaikeina suolisto-oireina, mutta iän myötä kliininen kuva muuttuu huomattavan vaihtelevaksi.
- » Monimuotoisuutensa vuoksi oireyhtymä on todennäköisesti alidiagnosoitu, mutta se olisi tärkeää tunnistaa sairauteen liittyvien vakavien komplikaatioiden vuoksi.

etusuuntaiset kuvat riittävät. Osalle potilaista kehittyä luustodysplasiasta johtuvia leikkaushoitoa vaativia raajojen virheasentoja (lonkat, polvet). Luumuutoksia seurataan ja kuvannetaan yksilöllisesti kliinisen tilanteen mukaan. Luuntiheysmittauksella voidaan arvioida luuston tilaa. Lasten tutkimustuloksia tulkittaessa on huomioitava potilaiden pieni koko ja puberteettikehityksen mahdolliset häiriöt. Kalsiumin ja D-vitamiinin riittävä saanti sekä luustoa vahvistava liikunta ovat tärkeitä osteoporoosin ehkäisyssä. Tutkimustietoa bisfosfonaattien vaikutuksesta SDS-osteoporoosin hoidossa ei toistaiseksi ole.

Merkittävällä osalla potilaista on todettu älyllisen suorituskyvyn heikkenemistä ja oppimis- tai käytöshäiriöitä (Kerr ym. 2010). Ennen koulun alkua ja yksilöllisesti sen jälkeen tehdyillä neuropsykologisilla testeillä voidaan arvioida tuen tarvetta koulussa.

SANNA TOIVIAINEN-SALO, LT

HUS-röntgen, lastenradiologian yksikkö
PL 340, 00029 HUS

ERKKI SAVILAHTI, professori

RIIKKA MÄKITIE, lääk. yo.

OUTI MÄKITIE, dosentti

HYKS:n lasten ja nuorten sairaala, lastentautien
yksikkö
PL 281, 00029 HUS

Lopuksi

SDS:n taustalla ovat vuonna 2003 kuvatusn SBDS-geenin mutaatiot, jotka johtavat SBDS-proteiinin virheisiin. Tämän proteiinin on todettu liittyvän solujen perusuonteisiin toimintoihin, ainakin ribosomisynteesiin ja solujen jakautumisen (mitotic spindle) säätelyyn (Ganapathi ja Shimamura 2008). Lähes kaikkien eliöryhmien soluissa esiintyvän SBDS-proteiinin muutosten vaikutuksia tutkitaan aktiivisesti, ja taudin biokemiallisten perusmekanismien tuntemus saattaa tulevaisuudessa auttaa ymmärtämään taudin monimuotoista oirekuvaa ja edistää täsmähoitojen kehittämistä. Geenimutaatioiden tunnistamisen myötä uusia epätyypillisestikin oireilevia potilaita on diagnosoitu. Oireyhtymä on osoittautumassa monimuotoisemmaksi kuin aiemmin uskoitiin. SDS:n mahdollisuus tulisi muistaa myös silloin, kun neutropeenillä potilaalla esiintyy oireyhtymälle tyypillisiä piirteitä epätyypillisessä iässä tai oirekuva on vaillinaisen. On todennäköistä, että oireyhtymä on sekä Suomessa että muualla maailmassa alidiagnosoitu. Sairauteen liittyvien vakavien komplikaatioiden (mm. septisten infektioiden ja pahanlaatuisten verisairauksien) riskin vuoksi nämä potilaat tulisi löytää ja pitää seurannassa.

Oireyhtymän harvinaisuuden, monimuotoisuuden ja hoitomuotojen (esim. kantasolusiirtojen) takia suomalaiset SDS-potilaat hyötyisivät hoidon keskittämisestä ja eri hoitoketjujen laaja-alaisesta moniammatillisesta yhteistyöstä. ■

KIRJALLISUUTTA

- Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;29:29–39.
- Bhatla D, Davies SM, Shenoy S, ym. Reduced-intensity conditioning is effective and safe for transplantation of patients with Shwachman–Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:159–65.
- Bodian M, Sheldon W, Lightwood R. Congenital hypoplasia of the exocrine pancreas. *Acta Paediatr* 1964;53:282–93.
- Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, ym. Mutations in SBDS are associated with Shwachman–Diamond syndrome. *Nat Genet* 2003;33:97–101.
- Costa E, Santos R. Hematologically important mutations: Shwachman–Diamond syndrome. *Blood Cells Mol Dis* 2008;40:183–4.
- Dror Y. Shwachman–Diamond syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:892–901.
- Dror Y, Durie P, Ginzberg H, ym. Clonal evolution in marrows of patients with Shwachman–Diamond syndrome: a prospective 5-year follow-up study. *Exp Hematol* 2002;30:659–69.
- Dror Y, Ginzberg H, Dalal I, ym. Immune function in patients with Shwachman–Diamond syndrome. *Br J Haematol* 2001;114(3):712–7.
- Ganapathi KA, Shimamura A. Ribosomal dysfunction and inherited marrow failure. *Br J Haematol* 2008;141:376–87.
- Grinspan ZM, Pikora CA. Infections in patients with Shwachman–Diamond syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:179–81.
- Kerr EN, Ellis L, Dupuis A, Rommens JM, Durie PR. The Behavioral phenotype of school-age children with Shwachman–Diamond syndrome indicates neurocognitive dysfunction with loss of Shwachman–Diamond Syndrome gene function. *J Pediatr* 2010;156(3):433–8.
- Mack DR, Forstner GG, Wilschanski M, Freedman MH, Durie PR. Shwachman syndrome: exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. *Gastroenterology* 1996;111:1593–602.
- Mäkitie O, Ellis L, Durie PR, ym. Skeletal phenotype in patients with Shwachman–Diamond syndrome and mutations in SBDS. *Clin Genet* 2004;65:101–12.
- Sauer M, Zeidler C, Meissner B, ym. 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.
- 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.
- Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, Khaw KT. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr* 1964;65:645–63.
- Toiviainen-Salo S, Raade M, Durie PR, ym. 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.
- Toiviainen-Salo S, Durie PR, Numminen K, ym. The natural history of Shwachman–Diamond syndrome-associated liver disease from childhood to adulthood. *J Pediatr* 2009;155:807–11.
- Toiviainen-Salo S, Mäyränpää MK, Durie PR, ym. Shwachman–Diamond syndrome is associated with low-turnover osteoporosis. *Bone* 2007;41:965–72.

SIDONNAISUUDET

SANNA TOIVIAINEN-SALO JA ERKKI SAVILAHTI: Ei sidonnaisuuksia
RIIKKA MÄKITIE JA OUTI MÄKITIE: Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista.

Summary

Shwachman–Diamond syndrome – a diagnostic challenge

Shwachman–Diamond syndrome is a rare autosomal recessive disorder caused by mutations in the SBDS gene. The cardinal symptoms arise from exocrine pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. These lead to malabsorption and haematological abnormalities, susceptibility to infections and to increased risk of leukaemia. Skeletal involvement presents as growth failure, metaphyseal dysplasia and osteoporosis. The majority of patients also have liver dysfunction, learning difficulties and oral and dental problems. Although the disease typically presents in early childhood, phenotypic features change over time and the diagnosis becomes more challenging.