

گزارش یک مورد نادر سندرم شوآخن با درگیری کبدی

دکتر غلامحسین فلاحی^۱، دکتر وجیهه مدرسی سریزدی^۲، دکتر محمد علی کیانی^{۳*}، بهار پاک سرشت^۴، صادق قادریان^۲
 گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران؛ ^۲ بیمارستان شهدای کارگر یزد، سازمان تامین اجتماعی، یزد، ایران؛ گروه کودکان،
 دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران؛ ^۴ دانشجوی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی یزد، یزد، ایران.
 تاریخ دریافت: ۹۰/۱۱/۳۰ اصلاح نهایی: ۹۱/۳/۱۰ تاریخ پذیرش: ۹۱/۵/۲۵

چکیده:

زمینه و هدف: سندرم شوآخن (SDS) یک بیماری نادر ارثی است که در سنین کودکی با علائم گرفتاری چند ارگان از جمله پانکراس اگزوکراین و مغز استخوان و نیز با علائم اختلال رشد تظاهر می کند. درگیری کبدی از تظاهرات کمتر شایع در این بیماران بوده و کمتر به آن توجه می شود. در این مقاله یک مورد شیرخوار مبتلا به سندرم شوآخن با گرفتاری کبد معرفی می گردد.
 معرفی بیمار: بیمار شیرخوار پسر ۱۱ ماهه با اسهال حاد، دهیدراتاسیون، اختلال وزن گیری پس از ۴ ماهگی و گزارش دفع مدفوع چرب مراجعه و به علت بزرگی کبد و افزایش آنزیم های کبدی مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به چرب بودن مدفوع، استوئینی، قیافه خاص در بیمار، مشاهده نوتروپنی و متفی شدن تشخیص بیماری سیستیک فیبروزیس (CF) منجر به تشخیص نهایی سندرم شوآخن گردید.
 نتیجه گیری: معرفی بیمار حاضر ضمن یادآوری تشخیص این بیماری نادر در موارد اختلالات رشد کودکان توجه به درگیری کبد را یادآور می شود که ممکن است در بعضی مواقع به صورت تظاهر اولیه بیمار با اختلاف رشد باشد.

واژه های کلیدی: اختلال رشد، سندرم شوآخن، کبد چرب.

مقدمه:

سالگی می باشد و نسبت ابتلا در جنس پسر بیشتر از جنس مونث است. معمول ترین تظاهرات بالینی که منجر به تشخیص بیماری می گردد، اختلال رشد به علت نارسایی پانکراس و درگیری استخوان و نیز عفونت های مکرر ناشی از نوتروپنی می باشد. درگیری کبدی به عنوان عوارض بالینی در سیر بیماری دیده می شود و کمتر به عنوان تظاهر اولیه بیماری گزارش شده است. در واقع بزرگی کبد (هپاتومگالی) ممکنست به ویژه در شیرخواران دیده شود، اما درگیری کبد به صورت اختلال عملکرد کمتر شایع بوده و در اکثر موارد فقط به صورت افزایش چربی نسج کبد و با افزایش ترانس آمینازها مشخص می شود (۳). این درگیری در موارد نادر منجر به فیروز و سیروز کبدی می شود که البته

در سال ۱۹۶۴ شوآخن و همکاران وی به صورت مستقل سندرمی توصیف نمودند که پانکراس اگزوکراین و مغز استخوان را تحت تاثیر قرار می دهد. این بیماری که سندرم شوآخن (Shwachman-Diamond Syndrom=SDS) نامیده شد یک بیماری ارثی مغلوب است که علاوه بر گرفتاری ارگان های فوق، ممکن است استخوان و کبد را نیز متاثر سازد و با کوتاهی قد و اختلال رشد به عنوان یک علامت بارز همراه است (۱).
 شیوع این بیماری نادر ارثی در حد یک مورد در هر ۷۶۰۰۰ تولد زنده می باشد و تخمین زده می شود که شیوع بیماری به میزان ۱/۲۰ موارد بیماری سیستیک فیبروزیس (CF) باشد (۲). سن متوسط تشخیص یک

ماهگی، مشکل خاصی نداشته و وزن گیری خوب بوده است. اختلال وزن گیری از سن ۴ ماهگی به دنبال یک حمله اسهال شروع شده است، این وضعیت علیرغم مراجعات متعدد پزشکی تا سن ۱۱ ماهگی ادامه داشته است. در این سن با علائم اسهال و دهیدراتاسیون بستری شد. وزن کودک در سن ۱۱ ماهگی ۶۶۰۰ گرم بوده و اندکس های وزن و قد کودک با توجه به سن و جنس، پایین تر از نرمال و بر حسب Z Score به ترتیب معادل ۳/۵- و ۱/۵- بود. مادر مدفوع چرب را در سابقه کودک ذکر می کرد اما بستری مکرر و علائم عفونت تنفسی وجود نداشته است.

معاینات بیمار نشان دهنده، یک شیرخوار ۱۱ ماهه با عدم وزن گیری مناسب و دهیدراتاسیون خفیف تا متوسط بوده، سر نرموسفال با فونتanel بزرگتر از معمول و چهره خاص بیمار شامل ریشه بینی پهن در شیر خوار مشهود بود. معاینه قفسه صدري در ظاهر نرمال و بدون دیسترس تنفسی بود. اما کیفوز واضح در ستون فقرات مشهود بود. شکم نرم و مختصری نفاخ بوده، طحال قابل لمس و کبد در حد ۴-۵ سانتی متر زیر لبه دنده و با

توجه به احتمال وجود آن و نیز پیگیری دقیق و تشخیص به موقع از عوارض فوق را به تاخیر می اندازد. گزارشات متعددی از قبیل کاردیو میوپاتی، کتواسیدوز دیابتی، دفرمیتی استخوانی به عنوان تظاهرات غیر معمول اولیه که منجر به تشخیص بیماری گردیده وجود دارد (۴،۵). در این مقاله یک مورد سندرم شوآخمن که با شکایت اسهال و اختلال رشد در بخش گوارش بستری شده و به علت بزرگی کبد و افزایش آنزیم های کبدی مورد بررسی قرار گرفته و منجر به تشخیص نهایی سندرم شوآخمن گردیده است معرفی می شود.

گزارش مورد:

بیمار شیرخوار پسر ۱۱ ماهه ای بود که با اسهال حاد و دهیدراتاسیون و اختلال وزن گیری به مرکز طبی کودکان تهران مراجعه نمود. سوابق شیرخوار نشان می دهد، در دوره نوزادی به دنبال یک حاملگی بدون عارضه، فولترم و با وزن تولد ۳۴۵۰ گرم، طی یک زایمان طبیعی و بدون مشکلات پری ناتال متولد شده است. تغذیه شیرخوار از شیر مادر بوده و تا سن ۴

جدول شماره ۱: نتایج آزمایشات بیوشیمیایی بیمار و مقایسه آن با مقادیر طبیعی

مقادیر نرمال	مقادیر در بیمار	اندکس های آزمایشگاهی
۵-۴۰	۲۵۱	*آلانین ترانسفراز (ALT)
۱۰-۵۰	۱۷۴	*آسپارات آمینوترانسفراز (AST)
۱۸۰-۱۲۰۰	۳۲۶	*آلکالین فسفاتاز (ALP)
۵-۳۲	۷	*گاماگلوتامین ترانسفراز (GGT)
۴-۶	۵/۳	پروتئین تام (g/dl)
۳/۹-۵/۰	۴	آلبومین ((g/dl)
۸۰-۲۰۰	۵۹	کلسترول (mg/dl)
۴۰-۱۴۰	۶۵	تری گلیسرید (mg/dl)
۸/۸-۱۰/۸	۶	کلسیم (mg/dl)
۱۰-۵۵	۱۴۰	پاراتورمون (pg/ml)

*واحدها بر حسب واحد بین المللی بر لیتر (U/L) می باشد.

می داد (جدول شماره ۲).

با توجه به اختلال وزن گیری و گزارش سابقه دفع مدفوع چرب، وجود بیش از ۱۰۰ گلبول چربی که در رنگ آمیزی لام مستقیم نمونه مدفوع با سودان III تأیید شده بود و نیز کاهش فعالیت آنتی تریپسین در مدفوع اولین تشخیص احتمالی برای بیمار، بیماری سیستمیک فیروزیس بود. البته با توجه به سن بیمار، انتظار می رفت علاوه بر کم خونی و کاهش آلبومین، اختلالات الکترولیتی به صورت هیپوناترمی و هیپوکالمی و همچنین اختلالات وضعیت اسید و باز به صورت آلکالوز متابولیک نیز در بیمار وجود داشته باشد. منفی شدن تست عرق در دو نوبت و عدم وجود موتاسیون بررسی شده برای سیستمیک فیروزیس این تشخیص را در بیمار رد نمود.

کم بودن کلسترول خون و چرب بودن مدفوع و اسهال طول کشیده احتمال بیماری هیپو بتالیپوپروتئینی و آبتالیپوپروتئینی را مطرح می کرد که با توجه به عدم وجود نمای برفی دئدونوم در آندوسکوپی فوقانی و نیز طبیعی بودن مخاط از نظر بافت شناسی تشخیص های فوق را رد نمود. نرمال بودن کلسترول و تری گلیسرید والدین نیز بر علیه تشخیص بیماری هیپوبتالیپوپروتئینی بود.

اندازه کلی ۱۳ سانتیمتر که بر حسب سن و جنس بزرگتر از حد نرمال بود. بعد از پایدار کردن وضعیت بیمار با توجه به شرح حال و علایم بالینی، اقدامات تشخیصی آزمایشگاهی و تصویری لازم برای بیمار انجام شد (جدول شماره ۱). تست های انعقادی نرمال بود. گرافی قفسه صدری نرمال، گرافی مچ دست نشان دهنده استئوپنی جنرالیزه، علایم مشخصه ریکنز و از نظر سن استخوانی معادل ۶ ماهگی بود. میزان کلسیم خون در حد پائین و میزان هورمون پاراتورمون (PTH) بالاتر از حد نرمال برای سن گزارش شد. در سونوگرافی انجام شده از شکم، کبد بزرگتر از حد طبیعی و پانکراس با اکوی افزایش یافته ولی کوچکتر از حد نرمال گزارش شد. تست عرق در دو نوبت انجام شد که منفی (میزان کلر کمتر از ۴۰ میلی اکی والان در لیتر) بود. از نظر سیستم ایمنی آزمایشات انجام شده طبیعی گزارش گردید. همچنین پانل سلیاک شامل تیترا آنتی بادی ترانس گلوتامیناز نسجی نرمال بود. آندوسکوپی فوقانی از نظر ظاهری نرمال بود و بررسی نمونه های تهیه شده از نظر بافت شناسی نیز طبیعی گزارش گردید. همچنین بررسی موتاسیون های شناخته شده بیماری CF (موتاسیون دلتا اف ۵۰۸) نیز منفی بود. شمارش سلول های خون و تعداد نوتروفیل ها در CBC اول نرمال و در آزمایش مجدد نوتروپنی را نشان

جدول شماره ۲: نتایج آزمایشات هماتولوژیک بیمار و مقایسه آن با مقادیر طبیعی

مقادیر در بیمار	مقادیر نرمال	اندکس های آزمایشگاهی
$6/26 \times 10^3$	$4/1 - 10/9 \times 10^3$	تعداد گلبول های سفید (μL)
$16/4 = 1030$	۳۵-۸۰	سلول های چند هسته ای (درصد)
۷۳	۲۰-۵۰	لنفوسیت (درصد)
۹/۵	۱۰/۵-۱۴	هموگلوبین (gr/dl)
۷۱/۸	۷۸-۱۰۱	حجم متوسط گلبول های قرمز (fl)
۲۲۰۰۰۰	$140 - 450 \times 10^3$	پلاکت (μL)

F1:femtoliter

می گردد، با این حال مواردی از مرگ بیماران در اثر نارسایی حاد هپاتوسلولار کبد در خلال القا برای پیوند Stem Cell گزارش شده است.

در سندرم شوآخمن رسوب وسیع چربی در پانکراس دیده می شود که بیشتر شیرخواران مبتلا علایم و نشانه های سوء هاضمه چربی به علت نارسایی پانکراس دارند. تمام بیماران مبتلا به SDS درجات متغیری از نارسایی مغز استخوان را نیز نشان می دهند. نوتروپنی (تعداد مطلق نوتروفیل کمتر از 1500 در هر میلی لیتر مکعب) به صورت متناوب در بیش از دو سوم بیماران و به صورت پایدار در یک سوم باقیمانده دیده می شود همچنین کموتاکسی نوتروفیل ها در سندرم شوآخمن مختل می باشد. این دو معضل به علاوه سایر اختلالات ایمنولوژیک مثل کمی میزان ایمنوگلوبولین ها و در موارد نادر اختلال عملکرد لنفوسیت های T این بیماران را در معرض عفونت های باکتریال جدی قرار می دهد (۶، ۷). در بیمار حاضر نیز نوتروپنی وجود داشت ولی در حد شدید نبود. از طرفی میزان ایمنوگلوبولین ها در این بیمار در حد طبیعی گزارش گردید.

تقریباً ۵۰ درصد افراد مبتلا به سندرم شوآخمن زیر صدک سوم برای قد و وزن هستند. متوسط Zscore برای قد $1/8-$ و برای وزن $2/2-$ می باشد. در بیمار حاضر اندکس های وزن و قد با توجه به سن و جنس، پایین تر از نرمال و بر حسب Z Score به ترتیب معادل $3/5-$ و $1/5-$ بود.

درگیری استخوانی در سندرم شوآخمن شامل تاخیر در سن استخوانی، دفورمیتی های پیشرونده استخوانی، رشد غیر طبیعی در صفحه رشد و متافیز، استئوپنی و شکستگی های پاتولوژیک است که در نیمی از بیماران دیده می شود. این تغییرات ممکن است تا مدتی بدون علامت بوده و تشخیص داده نشود. درجات متغیری از پهن شدگی و نامنظمی متافیزها در اوایل کودکی شایع است (۸). در بیمار معرفی شده نیز

با توجه به مجموعه علایم شامل: چرب بودن مدفوع دال بر اختلال عملکرد پانکراس، استئوپنی، قیافه خاص در بیمار و مشاهده نوتروپنی در دومین آزمایش شمارش سلول های خون بیمار و نیز منتفی شدن تشخیص بیماری CF، تشخیص بیماری شوآخمن برای بیمار در نظر گرفته شد، که درگیری کبدی بیمار را نیز توجه می کرد. بروز هیپوکلسمی در موارد درگیری پانکراس به صورت حاد و مزمن یک یافته شایع بوده اما در بیماری شوآخمن معمول نمی باشد. با توجه به نرمال بودن سطح خونی آلبومین، به نظر می رسد هیپوکلسمی در بیمار ثانویه به ریکتز در بیمار باشد که خود منجر به تحریک ترشح پاراتورمون نیز شده است. علاوه بر این، کاهش کلسیم خون در بیمار مبتلا به سوء جذب چربی در اثر پدیده صابونی شدن (دفع کلسیم به صورت باند شده با چربی در دستگاه گوارش) نیز روی می دهد.

بحث:

اگرچه بیمار حاضر با اکثر تظاهرات معمول بیماری شوآخمن مراجعه نمود، درگیری کبدی و نیز هیپوکلسمی از تظاهرات کمتر شایع برای این بیماری است که تشخیص را مورد سوال قرار می دهد. علل پائین بودن کلسیم خون در بیمار حاضر ممکنست ثانویه به ریکتز و نیز به علت نارسایی پانکراس و اختلال جذب چربی در دستگاه گوارش و دفع غیر معمول کلسیم به صورت باند شده به چربی باشد.

در بیماران شوآخمن به خصوص در سنین شیرخوارگی، هپاتومگالی در ۱۵ درصد بیماران و افزایش ترانس آمینازهای کبدی تا ۴ برابر محدوده نرمال در ۶۰ تا ۸۰ درصد بیماران دیده می شود که بدون شواهد کلستاتیک می باشد (۳). از نظر بافت شناسی نیز نمای استئاتوز میکرو و ماکروویکولر و در بعضی موارد التهاب و فیروز ممکن است مشاهده گردد. پیشرفت به سمت سیروز نادر بوده و اغلب با افزایش سن تا دوران کودکی تغییرات فوق به حالت نرمال بر

ورود ممکن است وجود نداشته باشد تکرار برخی آزمایشات مثل CBC در بیمار کمک کننده است. از طرفی برخی اختلالات مثل استوینی از نظر دور می ماند که با تعیین سن استخوانی و نیز کنترل میزان کلسیم خون به آنها پی برده می شود. به طور خلاصه معرفی بیمار حاضر ضمن یادآوری تشخیص این بیماری نادر در مورد اختلالات رشد کودکان، توجه به درگیری کبد را یاد آور می شود که ممکنست در بعضی مواقع به صورت تظاهر اولیه بیمار با اختلال رشد باشد.

تشکر و قدردانی:

بدین وسیله از ریاست محترم بخش گوارش کودکان بیمارستان مرکز طبی کودکان سرکار خانم دکتر نجفی و تمام دوستان دیگری که در نگارش این مقاله به ما یاری رسانیدند تقدیر و تشکر می شود.

اختلالات فوق، به خصوص دفورمیتی استخوان ها که به شکل کیفوز مشخص در بیمار بود به چشم می خورد. علاوه بر موارد فوق بیمار دچار ریکتز نیز بود. در مقالات منتشر شده، گزارشی از موارد بیماری شواخن همراه با درگیری سیستم عصبی، دیابت تیپ I و غیره، وجود دارد (۹، ۱۰). در بیمار معرفی شده، درگیری کبد به عنوان یک علامت کمتر شایع و هیپوکلسمی به عنوان یک علامت نادر جلب نظر می کند.

نتیجه گیری:

هر کودک با مدفوع چرب و اختلال رشد که بیماری فیروز کیستیک در وی رد شده است باید از نظر بیماری شواخن بررسی شود، از آنجا که تظاهرات بیماری و تمام کلیدهای تشخیص به طور همزمان در بدو

منابع:

1. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, Khaw KT. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr.* 1964; 65: 645-63.
2. Goobie S, Popovic M, Morrison J, Ellis L, Ginzberg H, Boocock GR, 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 Apr; 68(4): 1048-54.
3. Ginzberg H, Shin J, Ellis L, Morrison J, Ip W, Dror Y, et al. Shwachman syndrome: phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. *J Pediatr.* 1999 Jul; 135(1): 81-8.
4. Kopel L, Gutierrez PS, Lage SG. Dilated cardiomyopathy in a case of Shwachman-Diamond syndrome. *Cardiol Young.* 2011 Oct; 21(5): 588-90.
5. Akdogan MF, Altay M, Denizli N, Gucun M, Tanrikulu S, Duranay M. A rare case: Shwachman-Diamond syndrome presenting with diabetic ketoacidosis. *Endocrine.* 2011 Aug; 40(1): 146-7.
6. Smith OP, Hann IM, Chessells JM, Reeves BR, Milla P. Haematological abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol.* 1996 Aug; 94(2): 279-84.
7. Rezaei N, Farhoudi A, Pourpak Z, Aghamohammadi A, Moin M, Movahedi M, et al. Neutropenia in Iranian patients with primary immunodeficiency disorders. *Haematologica.* 2005 Apr; 90(4): 554-6.
8. Makitie O, Ellis L, Durie PR, Morrison JA, Sochett EB, Rommens JM, et al. Skeletal phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in SBDS. *Clin Genet.* 2004 Feb; 65(2): 101-12.

9. Kamoda T, Saito T, Kinugasa H, Iwasaki N, Sumazaki R, Mouri Y, et al. A case of Shwachman-Diamond syndrome presenting with diabetes from early infancy. *Diabetes Care*. 2005 Jun; 28(6): 1508-9.
10. Macipe Costa RM, Javierre Miranda E, Lou Frances MG, Heredia Gonzalez S, Calvo Martín MT. [Shwachman-Diamond syndrome. A case report]. *An Pediatr (Barc)*. 2006 Jul; 65(1): 79-82.

A case report of a rare Shwachman-Diamond syndrome with liver involvement

Falahi GhH (MD)¹, Modaresi-Saryazdi V (MD)², Kiyani MA (MD)^{3*},
Pakseresht B (Pharm.D Student)⁴, Ghaderiyan S (MSc)²

¹Pediatrics Dept., Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran; ²Shohada hospital, Social security organization, Yazd, I.R. Iran; ³Pediatrics Dept., Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R. Iran; ⁴Pharmacy Student, Yazd University of Medical Sciences, Yazd, I.R. Iran.

Received: 18/Feb/2012 Revised: 30/May/2012 Accepted: 15/Aug/2012

Background and aims: Shwachman-Diamond syndrome (SDS) is a rare autosomal recessive disorder which presented with multiple organ involvement including exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure. Liver involvement is less common sign and may be missed. In this study we report an infant with SDS and liver involvement.

Case report: An 11 month old infant boy, with acute diarrhea, dehydration and disorders in weight gaining and fatty defecation was referred to hospital when he was 4 months old. He was checked because of his big liver and increment of liver enzymes. Considering the fatty stool, osteopenia, patient's abnormal face, appearing neutropenia and being dropped the fibrosis cystic disease diagnosis, so Shwachman diamond syndrome was diagnosed

Conclusion: Introducing this patient beside diagnosis this rare diseases which will be result in retardation of children growth, also recall the liver involvement sometimes results in initial manifestation of growth retardation.

Keywords: Fatty liver, Growth retardation, SDS, Shwachman-Diamond syndrome.

Cite this article as: Falahi GH, Modaresi Saryazdi V, Kiyani MA, Pakseresht B, Ghaderiyan S. A case report of a rare shwachman-diamond syndrome with liver involvement. J Sharekord Univ Med Sci. 2012 Oct, Nov; 14(4): 96-102.

*Corresponding author:

Ghaem Center of Education, Ahmadabad St. Mashhad I.R. Iran. Tel: 09151135570, E-mail: kianimd@yahoo.com