

Streszczenie w języku polskim

Wstęp:

Zespół Shwachamna-Diamonda (SDS) jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną wieloukładową chorobą, charakteryzującą się niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki, zaburzeniami hematologicznymi oraz wadami kośćca. U większości dzieci występuje nieprawidłowy rozwój somatyczny oraz niedobór wzrostu. Około 90% przypadków spowodowanych jest mutacją w genie *SBDS*. U pacjentów mogą występować także zaburzenia endokrynologiczne oraz istnieje zwiększone ryzyko ostrej białaczki szpikowej. Obecnie diagnozę stawia się na podstawie kryteriów klinicznych i badań molekularnych genu *SBDS*.

Materiał:

Analizą objęto 21 pacjentów (14 dziewczynek i 7 chłopców) w wieku od 2 do 17 lat (średni wiek 6.2 lata) z rozpoznaniem zespołu SDS, leczonych w IP-CZD w latach 2005 – 2020. Rozpoznanie było potwierdzone diagnostyką molekularną mutacji w genie *SBDS* w 19 (90%) przypadkach (MEDGEN, Polska). Projekt uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy IP-CZD (uchwała nr 33/KBE/2018) i jest zgodny z Deklaracją Helsińską.

Metody:

U wszystkich pacjentów wykonane zostały następujące badania:

1. Ocena przebiegu wzrastania w stosunku do predykcji rodzicielskiej.
2. Pomiary antropometryczne: masa ciała, wysokość ciała, BMI (kg/m^2), szerokość barków, obwód i głębokość klatki piersiowej, długość tułowia, obwód talii, obwód bioder, długości kończyny górnej i dolnej oraz obwód, długość i szerokość głowy.
3. Ocena stopnia dojrzewania płciowego przy pomocy skali Tannera.
4. Badania laboratoryjne: glukoza na czczo, hemoglobina glikowana (HbA1c), test doustnego obciążenia glukozą (OGTT), C-peptyd, ocena czynności tarczycy (fT4 oraz TSH), IGF-1, IGF – BP3, gonadotropiny (LH oraz FSH), stężenie hormonów płciowych (estradiol i testosteron), poranny kortyzol.

5. Radiogram dłoni niedominującej z oceną wieku kostnego metodą Greulich'a i Pyle'a i predykcją wzrostu ostatecznego.
6. Wszyscy pacjenci z niedoborem wzrostu zostali poddani badaniom oceniającym niedobór hormonu wzrostu. Niedobór hormonu wzrostu był rozpoznany jeżeli w teście spontanicznego wyrzutu hormonu wzrostu we śnie oraz w dwóch testach stymulacyjnych (z glukagonem, klonidyną i/lub arginina) wyrzut hormonu wzrostu był poniżej 10 ng/mL
7. Pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu zakwalifikowano do leczenia hormonem wzrostu w ramach programu lekowego dla dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki. Roczne tempo wzrastania (GV) i odchylenie standardowe (SD) wzrostu oceniono przez okres 2 lat leczenia rhGH.
8. U 15 pacjentów z mutacją w genie *SBDS* przeprowadzono badanie densytometrii całego ciała i odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4.

Ocenę rozwoju somatycznego przeprowadzono dla wszystkich 21 pacjentów. Ocenę zaburzeń endokrynologicznych dokonano u 19 pacjentów z potwierdzonym genetycznie SDS. Analizę efektu leczenia hormonem wzrostu przeprowadzono u 6 pacjentów leczonych rhGH.

Wszystkie badania zostały wykonane i odniesione do norm odpowiednich dla wieku i płci w laboratorium IP-CZD. Pomiary antropometryczne przeprowadzono w Pracowni Antropologii IP-CZD. Oceniane parametry antropometryczne porównano z biologicznym układem odniesienia opracowanym przez Instytut Matki i Dziecka [96]. Dane poddano standaryzacji i odniesiono do średnich wartości populacji dzieci zdrowych, wyrażono je w postaci jednostek SD (standard deviation) oddzielnie dla dziewcząt i chłopców zgodnie z wzorem: $SD = (X \text{ badanego} - X \text{ populacji}) / SD \text{ populacji}$. Wszystkie cechy antropometryczne zostały ocenione zarówno w stosunku do wieku kalendarzowego, jak i wzrostowego.

Radiogramy dłoni niedominującej z oceną wieku kostnego metodą Greulich'a i Pyle'a zostały wykonane w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej IP-CZD. Badanie densytometrii kości zostało przeprowadzone w Pracowni Densytometrii IP-CZD.

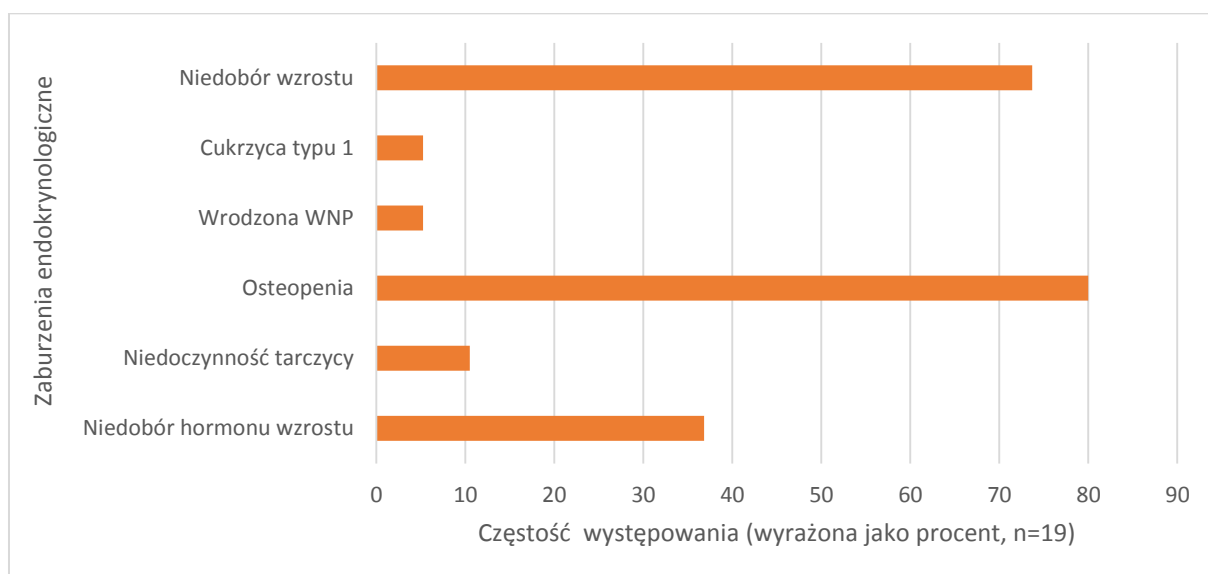
Praca została zrealizowana w ramach Statutowego Zadania Badawczego IP-CZD nr 257/18.

Wyniki

1. Analizie poddano 66 pomiarów antropometrycznych z medianą 3 obserwacji na pacjenta. Grupa chłopców charakteryzowała się istotnie niższym wzrostem (-3.0 SD, $p < 0.0001$) i BMI (-1.4 SD, $p < 0.00001$), oraz w odniesieniu do wieku wzrostowego niższą masą ciała (-1.0 SD, $p < 0.001$) jak również węższą klatką piersiową (-0.9 SD, $p < 0.05$), węższymi biodrami (-0,5 SD, $p < 0,05$), a także krótszą kończyną dolną (-0,5 SD, $p < 0,05$). Grupa dziewcząt również prezentowała istotnie niższy wzrost (-2.6 SD, $p < 0.00001$) i BMI (-0.8 SD, $p < 0.00001$), oraz w odniesieniu do wieku wzrostowego niższą masą ciała (-0.5 SD, $p < 0.001$), jak również węższą klatką piersiową (-1.7 SD, $p < 0.0001$) i węższymi ramionami (-1.0 SD, $p < 0.001$). Zarówno chłopcy jak i dziewczynki charakteryzowali się istotnie zmniejszonym obwodem i szerokością głowy.
2. Wśród 19 pacjentów z potwierdzoną mutacją w genie *SBDS*, dwunastu pacjentów (63%) pacjentów ma jedną lub więcej endokrynopatii. Najczęściej występował niedobór hormonu wzrostu (dziesięciu pacjentów, 53%), następnie pierwotna niedoczynność tarczycy (dwóch pacjentów, 10%), wrodzona wielohormonalna niedoczynność przysadki (jeden pacjent, 5%), niedoczynność nadnerczy (jeden pacjent, 5%) oraz/lub cukrzyca typu 1 (1 pacjent, 5%). Wszyscy pacjenci mieli istotnie niższy wzrost w stosunku do prognozy rodzicielskiej. Opóźniony wiek kostny został opisany u 15 pacjentów oraz osteopenia u 12 z 15 pacjentów (80%) (Rys. 1).
3. Zidentyfikowano sześciu pacjentów z SDS oraz niedoborem hormonu wzrostu, którzy zostali zakwalifikowanie do leczenia rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu. Mediana wieku, w którym rozpoczęto terapię rhGH, wynosiła 7.5 roku, ze średnim początkowym SD wzrostu wynoszącym -4.06 (zakres: -6.3 do -2.3 SD). SD wzrostu istotnie poprawiło się do -3.3 SD ($p = 0,002$), a następnie -3.03 SD ($p = 0,002$), odpowiednio po roku i dwóch latach leczenia. Średnie GV pacjentów przed rozpoczęciem leczenia wynosiło 4.9 cm/rok (zakres: 3.1 – 6.5 cm/rok), następnie istotnie wzrosło do 7.6 cm/rok (zakres: 5.7 – 9.6 cm/rok) po roku leczenia hormonem wzrostu ($P = 0.020$) i do 6.7 cm/rok po dwóch latach leczenia.

4. Wśród pacjentów pozostających pod opieką IPCZD wszyscy mieli zmiany kostne, ale tylko 7 wykazało takie nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym.
5. Przebieg dojrzewania płciowego był prawidłowy u wszystkich 9 pacjentów w wieku pokwitaniowym. Wśród analizowanych pacjentów, jedna dziewczynka ma objawy częściowego pierwotnego hipogonadyzmu po transplantacji szpiku z powodu aplazji szpiku w wieku 2 lat.

Rys. 1. Zaburzenia endokrynologiczne i antropometryczne u dzieci z SDS pozostające pod opieką IP-CZD



Wnioski

1. Rozwój somatyczny i proporcje ciała u dzieci z SDS są nieprawidłowe.
2. Zarówno chłopcy jak i dziewczynki charakteryzują się niskim wzrostem, obniżoną masą ciała, BMI, długością kończyn dolnych, szerokością klatki piersiowej jak również zmniejszonym obwodem i długością głowy.
3. Pomiary antropometryczne wnoszą istotne dane dotyczące procesu wzrastania oraz proporcji ciała u dzieci z SDS

4. Zaburzenia endokrynologiczne są częste u pacjentów z SDS, w szczególności niedobór hormonu wzrostu.
5. U dzieci z niskim wzrostem należy przeprowadzić diagnostykę endokrynologiczną i testy na niedobór hormonu wzrostu.
6. Pomiar gęstości mineralnej kości powinien być rutynowo wykonywany podczas wizyt kontrolnych pacjentów 1 raz w roku.
7. Leczenie rhGH znacząco poprawia SD wzrostu i GV u pacjentów z SDS i GHD, bez żadnych skutków ubocznych.
8. Dalsze badanie są potrzebne, aby lepiej zrozumieć etiologię i rzeczywistą częstość występowania zaburzeń endokrynologicznych wśród pacjentów z SDS, a także aby przeanalizować długoletnie efekty terapii rhGH u pacjentów z SDS.

Podsumowanie

Wczesna diagnoza jest bardzo istotna dla chorych z zespołem Shwachmana-Diamonda i umożliwia objęcie ich wielospecjalistyczną opieką. Endokrynopatie są częstym zaburzeniem związanym z zespołem i występują od wczesnego dzieciństwa. Wydaje się, że niski wzrost jest bardziej związany z genotypem i niedoborem hormonu wzrostu, niż z niedożywieniem lub niewydolnością trzustki. U pacjentów z niedoborem wzrostu należy przeprowadzić diagnostykę endokrynologiczną i rozważyć kwalifikację do leczenia hormonem wzrostu. Osteopenia jest częstym objawem u pacjentów z SDS, dlatego, należy rutynowo wykonywać pomiary gęstości kości i stężenia wit. D3 w osoczu. Zalecamy monitorowanie wzrostu i BMI u dzieci z SDS co 6-12 miesięcy w celu wczesnego wychwycenia zaburzeń wzrastania.