

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.11.010

遗传性疾病专题

儿童 Shwachman-Diamond 综合征 5 例并文献复习

温贤浩 肖剑文 于洁 宪莹 管贤敏 郭玉霞

(重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科, 重庆 400014)

Shwachman-Diamond 综合征 (SDS) 是一种罕见的常染色体隐性遗传病。可出现多系统受累的病变, 主要表现为胰腺外分泌功能不全、骨髓功能障碍、先天发育异常以及容易转化为骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 或白血病, 特别是急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML)^[1], 除此之外, 可有生长发育落后, 心脏、肝脏、中枢神经系统、骨骼、免疫系统也可受累^[2]。因本病罕见, 且临床表现多样性, 临床容易漏诊及误诊。本文收集了 5 例儿童 SDS 的临床资料, 通过分析 5 例患儿的临床表现及实验室检查结果, 结合文献复习, 深入了解 SDS 的临床表现、诊断、治疗及预后。

1 病例报道

1.1 病例 1

患儿, 女, 3 个月, 因进行性面色苍白 2 月余入院。生后 5 d 即出现贫血, 需反复输血治疗。伴有腹泻, 油脂样大便, 5~10 次/d。无反复感染及出血。患儿系 36⁺5 周孕, 因胎膜早破行剖宫产, 出生体重 2.6 kg。体查: 体重 5 kg, 身长 51 cm, 轻度发育迟缓, 重度贫血貌, 肝脏肋下 1 cm, 质地软, 脾脏肋下未扪及。余阴性。血常规: RBC $1.53 \times 10^{12}/L$, Hb 39 g/L, WBC $8.6 \times 10^9/L$, N 0.58, L 0.4, M 0.02, PLT $920 \times 10^9/L$, RC 0.2%, MCV 85.4 fL, MCH 29.8 pg, MCHC 348 g/L。大便常规: 可见脂肪滴 (5~10 滴/HP)。骨髓细胞学检查示单纯红细胞再生障碍性贫血 (图 1)。骨髓活检: 粒、巨核系增生活跃, 红系增生减低, 符合单纯红细胞再生障碍性贫血 (图 2)。骨髓染色体正常, 四肢骨 X 片、腹部 CT 正常, 促红素 50.4 mIU/mL。

血清铁正常, HbF 15%, HbA 83%, HbA₂ 2%。肝肾功能、血糖、血脂、血淀粉酶结果正常。RPS19 基因检测正常^[3-4]。

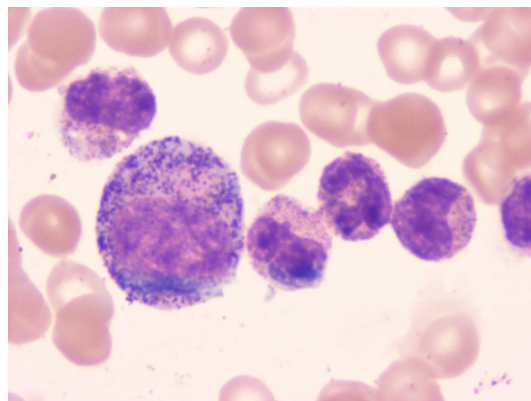


图 1 骨髓涂片 (病例 1, 瑞氏染色, $\times 1000$) 骨髓有核细胞增生活跃, 粒细胞系统增生相对明显活跃, 红细胞系统增生重度抑制, 各期细胞均未见。图中有核细胞为不同阶段的粒细胞。

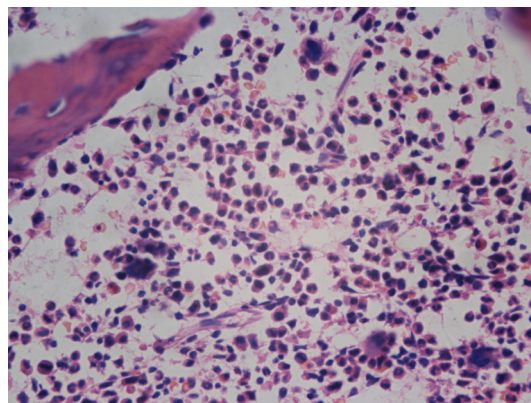


图 2 骨髓活组织片 (病例 1, 苏木精-伊红染色, $\times 400$) 粒细胞系统、巨核系统增生活跃, 红细胞系统增生减低, 未见幼红细胞簇。图中有核细胞为各期粒细胞及巨核细胞。

[收稿日期] 2013-06-04; [修回日期] 2013-06-27

[作者简介] 温贤浩, 女, 硕士, 主治医师。

1.2 病例2

患儿,男,3.5个月,因发现面色苍白3月余入院。生后1周出现贫血。病程中伴有腹泻,每日10余次。曾按食物蛋白过敏性肠炎进行治疗,但腹泻仍有反复。病程中曾有一过性血小板减少($35 \times 10^9/L$),无明显出血。患儿系41周孕,出生体重2.8 kg。体查:体重5.2 kg,身长58 cm,重度贫血貌,肝脏肋下3 cm,质地软,脾脏肋下2 cm,质地软。余阴性。血常规:RBC $1.95 \times 10^{12}/L$, Hb 55 g/L, WBC $5.01 \times 10^9/L$, N 0.24, L 0.63, M 0.03, E 0.1, PLT $125 \times 10^9/L$, RC 0.3%, MCV 85.1 fL, MCH 28.2 pg, MCHC 331 g/L。大便常规见少许脂肪滴。骨髓细胞学检查示纯红细胞再生障碍性贫血。骨髓染色体正常,头颅、四肢骨片、胸片正常,腹部B超提示脾脏轻度肿大,肝肾功能、血糖、血脂、淋巴细胞分类、免疫球蛋白、自身抗体、铁蛋白、叶酸、维生素B12正常。RPS19基因检测正常。

1.3 病例3

患儿,女,2岁10个月,因反复发热、肝脾淋巴结肿大2月余入院。否认进行性面色苍白。患儿系37周孕,出生体重1.9 kg。3月龄时出现腹泻,反复持续2年余,外院曾行结肠镜检查示过敏性结肠炎,淋巴结活检无异常。体查:体重8 kg,身长75 cm,生长发育迟滞,中度贫血貌,浅表淋巴结肿大,颈部最大1.5 cm $\times$ 1.5 cm,牙齿出齐,门牙缺失。肝脏肋下5.5 cm,剑突下5.5 cm,质地较硬,脾脏肋下7 cm,质地较硬。血常规:RBC $1.34 \times 10^{12}/L$, Hb 73 g/L, WBC $1.34 \times 10^9/L$, N 0.2, L 0.68, PLT $179 \times 10^9/L$, RC 2%, MCV 99.6 fL, MCH 31.1 pg, MCHC 312 g/L。大便常规见大量脂肪滴。骨髓细胞学检查示粒红比例明显倒置,红系增生旺盛,可见巨幼红细胞及双核红细胞。CT提示双肺病变。腹部B超提示肝脾肿大。直接抗人球蛋白试验阳性, IgG、IgM、IgA、IgE均升高,铁蛋白升高。血淀粉酶明显降低(11 U/L)。肝肾功能、血糖、血脂、淋巴细胞分类、NBT、血沉正常。自身抗体、类风湿因子、血培养阴性。手部X片检查无异常。

1.4 病例4

患儿女,4岁6个月,因反复发热、腹泻4年余,全血细胞减少1月余入院。外院曾考虑原发性免疫缺陷病,但无具体证据证实。病程中抽搐1次。既往曾患脑脓肿。体查:体重12 kg,消瘦,中度贫血貌,肝脏及脾脏肋下均未触及。血常规:RBC

$2.48 \times 10^{12}/L$, Hb 73 g/L, WBC $3.36 \times 10^9/L$, N 0.13, L 0.85, RC 1%, PLT $40 \times 10^9/L$, MCV 87.5 fL, MCH 29.4 pg, MCHC 336 g/L。大便常规可见大量脂肪滴。骨髓细胞学检查示刺激性骨髓象。骨髓活检示红系增生活跃,粒系及巨核系增生减低。CT提示胰腺密度普遍减低,为脂肪密度影;双肺未见异常;左侧颞叶异常密度影。全身骨片提示骶尾椎形态略失常,骶椎腰化,头颅、全脊柱及四肢骨未见异常。抗人球蛋白试验、血培养阴性。淋巴细胞分类CD3增高,余正常。免疫球蛋白正常。肝肾功能、血糖、血脂、自身抗体、NBT正常。

1.5 病例5

患儿女,7.5个月。因近3个多月内间断发热15 d入院。伴有腹泻,大便黄稀糊状,每日3~4次;多次血常规提示粒细胞减少。患儿系40⁺周孕,剖宫产出生,出生体重3.45 kg。体查:体重8 kg,身长67 cm。轻度贫血貌,左眼内斜视。肝脏肋下1 cm,剑突下2 cm,质地软。脾脏肋下未触及。双下肢不等长,左下肢缩短1.5 cm。血常规:RBC $3.1 \times 10^{12}/L$, Hb 103 g/L, WBC $2.99 \times 10^9/L$, N 0.3, L 0.66, RC 1.5%, PLT $353 \times 10^9/L$, MCV 89.2 fL, MCH 31 pg, MCHC 316 g/L。未行骨髓检查。骨盆正侧位片提示左侧髋关节先天性脱位。腹部CT未见明显异常。大便常规见少许脂肪滴。免疫球蛋白IgG、IgM、IgA均降低。血淀粉酶38 U/L,尿淀粉酶2 U/L,均明显降低。肝肾功能、血糖、血脂、串联质谱、淋巴细胞分类、NBT正常。

以上5例患儿均诊断为Shwachman-Diamond综合征。5例患儿父母非近亲婚配,否认慢性腹泻、胰腺功能不全、畸形及血液性疾病家族史。例1、2患儿父母进行了血常规检查,结果均正常。5例患儿均进行了SBDS基因突变分析:对SBDS基因第1~5号外显子及其周围内含子进行突变检测及分析,检测方法为RT-PCR及基因测序,共进行5个PCR扩增反应和10个基因序列测定反应,结果,5例患儿均检测到3个病理性突变位点^[5-6]:2号外显子上的无义突变c.183-184TA>CT;剪切位点突变c.258+2T>C;3号外显子上的缺失突变c.292-295delAAAG。3个位点均为杂合突变。例4患儿的父母及例5患儿的母亲也进行了SBDS基因突变分析,均检测到了上述3个病理性突变位点,但父母均未发病。图3示病例1 SBDS基因突变分析结果。

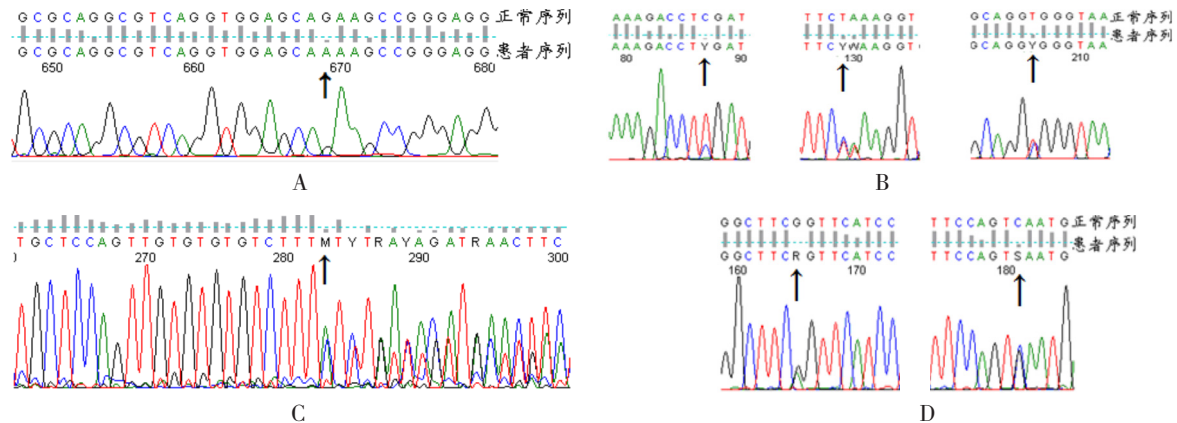


图3 SBDS基因突变分析(病例1) A: Exon 1内含子突变: c.128+266G>A; B: Exon 2外显子突变: 从左至右第1、2、3幅小图分别为同义突变 c.181C>T、无义突变 c.183-184TA>CT、剪切位点突变 c.258+2T>C; C: Exon 3外显子缺失突变 c.292-295delAAAG; D: Exon 4外显子突变: 从左至右第1、2幅小图分别为同义突变 c.524G>A、错义突变 c.540C>G。图中箭头所指为患者与正常者对比发生突变的位置。

2 讨论

据报道,在遗传性骨髓衰竭性疾病中,SDS的发生率仅次于范可尼贫血及单纯红细胞再生障碍性贫血,西方国家统计的发病率大约为1:100000(1200000活产婴儿中)^[5]。约90%的SDS患者的突变基因定位于7号染色体(7q11),但是染色体分析往往是正常的。SBDS基因包含5个外显子,全长1.6 kb,编码的蛋白质由250个氨基酸组成。SBDS基因编码蛋白质的功能主要是参与核糖体的合成及维持有丝分裂纺锤体的稳定性,但是其具体的分子功能还不清楚^[7]。SBDS基因敲除的小鼠是无法生存的。大多数SBDS突变是SBDS基因及其同源基因的突变。突变类型包括错义突变、无义突变、结构转换、缺失、插入、重排及剪切位突变等。文献报道90%的突变发生在2号外显子的240 bp附近。常见突变位点为2号外显子上258+2 T>C及183-184 TA>CT。258+2 T>C导致2号内含子衔接位点的断裂,SBDS蛋白的第250位氨基酸位点过早断裂,183-184 TA>CT可导致SBDS蛋白的第62位氨基酸突变为终止密码。均可影响SBDS蛋白的合成^[8]。但是,SDS的基因型与临床表现和预后的关系目前还不清楚^[9]。

SDS患儿因骨髓功能衰竭可继发性血细胞减少,88%~100%的患者存在不同程度的间断性或持续性中性粒细胞减少,因中性粒细胞减少,SDS患儿容易反复发生病毒、细菌及真菌感染。如中耳炎、鼻窦炎、肺炎、骨髓炎、败血症等。42%~82%的患者表现为正细胞正色素性贫血,伴有网织红细胞减少。24%~88%的患者有血小板减少,血小板

计数小于 $150 \times 10^9/L$,可能出现严重的危及生命的出血。骨髓细胞学检查无特异性,可以表现为增生低下、增生正常或增生活跃。部分患者可有HbF升高^[1,10-11]。本组病例5例患儿均有不同程度贫血,其中4例为中-重度贫血,2例以贫血起病,早在新生儿期就出现贫血,且贫血程度重,需反复输血治疗,外周血常规提示重度正细胞正色素性贫血,网织红细胞降低,骨髓细胞学及骨髓活检均提示纯红细胞再生障碍性贫血。此2例纯红细胞再生障碍性贫血患儿均进行了RPS19基因检查,未发现异常。5例患儿中血小板减少2例,但均无严重出血表现。5例患儿中中性粒细胞减少3例,中性粒细胞计数 $<1 \times 10^9/L$,均以反复感染或怀疑免疫缺陷病就诊,主要以细菌感染为主(3例均患过肺炎,1例患脑脓肿,1例患肠球菌肠炎)。

SDS有转化为MDS或AML的可能,但不同国家的研究者报道的中位转化时间不同,法国:19.1岁,加拿大:20岁,美国:14岁,以色列:4岁^[12]。SDS转化为MDS或AML的机制尚不清楚,大多报道与骨髓细胞的异常克隆性改变有关,特别是7号染色体的缺失、单倍体等^[13]。本组病例5例患儿年龄均较小,最小3个月,最大4岁6个月,除1例未行骨髓检查外,其余均未见MDS及AML发生,但还需继续随访。

胰腺外分泌功能不全是SDS的典型临床表现,90%以上的患者在生后1年内诊断胰腺外分泌功能不全,通常在6个月以内诊断^[1,14]。临床表现轻重不等,从严重营养吸收障碍、脂肪泻、生长发育迟滞到没有任何症状。SDS患者的血清胰蛋白酶原水平及异淀粉酶水平降低是诊断SDS的重要

指标之一。但是血清胰蛋白酶原水平随年龄有所变化,在小于3岁的SDS患儿中血清胰蛋白酶原水平降低,但随着年龄的增长,胰蛋白酶原的水平会逐渐恢复正常。血清异淀粉酶水平在任何年龄阶段都是降低的,但是对于小于3岁患儿,此项检查意义不大,因为血清异淀粉酶水平在小于3岁的正常儿童中也可能是降低的^[15]。若对胰腺进行超声波、CT或MRI检查,可能发现胰腺体积缩小,且主要为脂肪组织。病理学发现胰腺腺泡被大量的脂肪组织所替代,但管道系统相对正常^[16]。本组病例5例患儿均有反复慢性腹泻,表现为不同程度的脂肪泻。脂肪泻是SDS的典型临床表现之一,但是如果没有认识到本病,仍然容易漏诊或误诊。本组病例中2例患儿因反复腹泻,曾按照过敏性肠炎治疗,效果不好。3例检测了血清淀粉酶水平,其中2例是明显降低的,1例正常。3例行腹部CT检查,2例行腹部B超检查,其中1例CT提示胰腺密度普遍减低,为脂肪密度影,其余4例患儿胰腺影像学检查无异常。

除此之外,还可有消化系统的其他表现,如肝功能的损害、转氨酶升高及肝脏肿大,约58%患者可出现胆汁酸增高^[17]。本组病例5例患儿中,1例肝脏明显肿大,5例均无肝功能损害。

骨骼异常在SDS中也是较常见的,典型表现包括骨骺发育延迟、长骨干骺端发育不良所致身材矮小,也可发生骨质疏松、脊柱压缩性骨质等^[18]。本组病例5例患儿均有不同程度身材矮小,1例发生骨骼异常,表现为髋关节脱位。

神经系统受累在不同患者之间表现的差异性较大,主要表现为认知功能受损,且SDS患儿合并发育障碍是普通人群的10倍,故应早期评估SDS患儿的神经心理功能、及时进行干预^[19]。本文5例患儿中有1例合并中枢神经系统异常,主要表现为抽搐及头颅CT的异常。本组病例5例患儿诊断明确后均放弃治疗出院,故未行神经心理功能的评估。

当患儿出现胰腺功能不全、血液系统异常时,应警惕本病。可进一步行基因检查助诊。约90%的SDS患儿能检测到SBDS基因突变。本组病例5例患儿均进行了SBDS基因突变分析,结果5例患儿均检测到3个病理性突变位点,即2号外显子上的无义突变c.183-184 TA>CT、剪切位点突变c.258+2T>C及3号外显子上的缺失突变c.292-295delAAAG。以上突变均为杂合突变。例4患儿的父母及例5患儿的母亲也进行了SBDS基因突变分析,并检测到了上述3个病理性突变位点,但

父母均未发病。本研究检测到的3个突变位点均为国外文献报道过的。国外文献报道在SBDS患儿中没有检测到183-184 TA>CT纯合突变,多检测出183-184 TA>CT及c.258+2T>C双重杂合突变。可能原因是183-184 TA>CT纯合突变者无法存活或者表现为其他疾病^[20-21]。本组病例中5例患儿的3个突变位点均为杂合突变。分析原因可能是:

(1) 现有文献报道的突变位点多集中在2、3号外显子,可能还存在没有被检测到的可致病的突变位点;(2) 可能与基因的外显率有关。但是,约有10%的SDS患儿SBDS基因检查是阴性的。所以,没有检测到SBDS基因突变位点也不能完全除外SDS,必须结合临床表现及胰腺外分泌功能及胰腺影像学检查等。并且不典型的病例可能仅表现为单纯红细胞再生障碍性贫血或糖尿病等,容易漏诊。诊断SDS时还需注意除外囊性纤维化、皮尔森病、范可尼贫血、先天性角化不良等。

SDS无特殊治疗药物,以替代治疗及对症治疗为主。对于消化系统症状,主要的治疗手段是口服胰酶、中链甘油三酯及补充脂溶性维生素(维生素A、D、E和K)。随着时间的推移,约50%的患者胰腺的外分泌功能会逐渐好转^[9]。对于那些间断或持续性中性粒细胞减少的患者,可考虑使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。但是有数据显示G-CSF可以增加髓细胞向MDS或AML恶性转化的几率,在没有反复或严重感染的患者,禁用G-CSF^[22]。

约25%的SDS患者会发展为再生障碍性贫血、MDS或AML,因此所有的SDS患者都建议血液专科医生随访。一项关于SDS的临床共识中推荐:至少每3~4个月需检测一次外周血常规,至少每年检测骨髓一次,包括骨髓细胞学、骨髓活检、骨髓染色体分析,以了解是否出现MDS、白血病或其他异常增殖性疾病。如果临床有异常或新情况出现,可根据情况增加检测次数^[8]。SDS的中位生存时间是35年,在婴儿期主要的死亡原因是吸收不良及感染,在年长儿或成人,主要的死亡原因是血液系统的疾病,如骨髓衰竭、中性粒细胞减少、MDS或急性白血病^[22]。本组病例5例患儿年龄均较小,最大4岁6个月,还需继续随访其疾病的发展情况。

对于血液系统受累的患儿,唯一肯定的治疗方法是造血干细胞移植。但是移植受多方面条件的限制,包括供者的情况及干细胞的来源等。若是同胞供者,移植之前,必须筛查供者的SBDS基因。对于同胞供者,移植成功率可达50%,但是

长期随访资料表明长期生存率不高,主要原因是排斥反应、白血病复发或移植相关的副反应(如预处理方案可能的心脏毒性、肺纤维化及其他脏器功能受损等)、且对于年长患者移植相关的病死率也较高,故造血干细胞移植治疗SDS的远期预后不好。因此,当出现以下情况时才考虑造血干细胞移植:严重的持续性、有症状的血细胞减少;已转化为MDS,且骨髓中幼稚细胞比例增高,达到5%~20%;及易转化为白血病者^[9,22]。

综上,SDS是一种罕见的可引起多系统受累的常染色体隐性遗传病,其临床表现具有多样性,诊断主要依据典型的临床表现,结合胰腺外分泌功能、胰腺影像学、基因分析等进一步确诊。但是对于临床表现不典型或基因检查阴性者,需谨慎诊断。因SDS可能转化为MDS或白血病,故需长期血液专科随访。SDS的主要治疗手段是替代治疗及对症治疗,唯一肯定的治疗方法是造血干细胞移植,但是因为其远期预后差,需严格掌握移植适应证。

[参 考 文 献]

- [1] Aggett PJ, Cavanagh NP, Matthew DJ, Pincott JR, Sutcliffe J, Harries JT. Shwachman's syndrome: a review of 21 cases[J]. *Arch Dis Child*, 1980, 55(5): 331-347.
- [2] Dall'oca C, Bondi M, Merlini M, Cipolli M, Lavini F, Bartolozzi P. Shwachman-Diamond syndrome[J]. *Musculoskelet Surg*, 2012, 96(2): 81-88.
- [3] Farruggia P, Quarello P, Garelli E, Paolicchi O, Ruffo GB, Cuccia L, et al. The spectrum of non-classical Diamond-Blackfan anemia: a case of late beginning transfusion dependency associated to a new RPL5 mutation[J]. *Pediatr Rep*, 2012, 4(2): e25.
- [4] 陈玉梅,阮敏,邹尧,郭晔,王书春,陈晓娟,等. 21例先天性纯红细胞再生障碍性贫血核糖体蛋白基因突变分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(6): 1414-1418.
- [5] Kawakami T, Mitsui T, Kanai M, Shirahata E, Sendo D, Kanno M, et al. Genetic analysis of Shwachman-Diamond syndrome: phenotypic heterogeneity in patients carrying identical SBDS mutations[J]. *J Exp Med*, 2005, 206(3): 253-259.
- [6] Woloszynek JR, Rothbaum RJ, Rawls AS, Minx PJ, Wilson RK, Mason PJ, et al. Mutations of the SBDS gene are present in most patients with Shwachman-Diamond syndrome[J]. *Blood*, 2004, 104(12): 3588-3590.
- [7] Popovic M, Goobie S, Morrison J, Ellis L, Ehtesham N, Richards N, et al. Fine mapping of the locus for Shwachman-Diamond syndrome at 7q11, identification of shared disease haplotypes, and exclusion of TPST1 as a candidate gene[J]. *Eur J Hum Genet*, 2002, 10(4): 250-258.
- [8] Boockock GR, Morrison JA, Popovic M, Richards N, Ellis L, Durie PR, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome[J]. *Nat Genet*, 2003, 33(1): 97-101.
- [9] Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A. Shwachman-Diamond syndrome—a review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2009, 23(2): 233-248.
- [10] Dror Y, Freedman MH. Shwachman-Diamond syndrome: an inherited preleukemic bone marrow failure disorder with aberrant hematopoietic progenitors and faulty marrow microenvironment[J]. *Blood*, 1999, 94(9): 3048-3054.
- [11] Lesesve JF, Dugue F, Gregoire MJ, Witz F, Dror Y. Shwachman-Diamond syndrome with late-onset neutropenia and fatal acute myeloid leukaemia without maturation: a case report[J]. *Eur J Haematol*, 2003, 71(5): 393-395.
- [12] Hashmi SK, Allen C, Klaassen R, Fernandez CV, Yanofsky R, Shereck E, et al. Comparative analysis of Shwachman-Diamond syndrome to other inherited bone marrow failure syndromes and genotype-phenotype correlation[J]. *Clin Genet*, 2011, 79(5): 448-458.
- [13] Dror Y. Shwachman-Diamond syndrome (Review)[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2005, 45(7): 892-901.
- [14] Hill RE, Durie PR, Gaskin KJ, Davidson GP, Forstner GG. Steatorrhea and pancreatic insufficiency in Shwachman syndrome[J]. *Gastroenterology*, 1982, 83(1 Pt 1): 22-27.
- [15] Ip WF, Dupuis A, Ellis L, Beharry S, Morrison J, Stormon MO, et al. Serum pancreatic enzymes define the pancreatic phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome[J]. *J Pediatr*, 2002, 141(2): 259-265.
- [16] Toiviainen-Salo S, Raade M, Durie PR, Ip W, Marttinen E, Savilahti E, et al. Magnetic resonance imaging findings of the pancreas in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in the SBDS gene[J]. *J Pediatr*, 2008, 152(3): 434-436.
- [17] Toiviainen-Salo S, Durie PR, Numminen K, Heikkilä P, Marttinen E, Savilahti E, et al. The natural history of Shwachman-Diamond syndrome-associated liver disease from childhood to adulthood[J]. *J Pediatr*, 2009, 155(6): 807-811.
- [18] Toiviainen-Salo S, Mayranpää MK, Durie PR, Richards N, Grynäs M, Ellis L, et al. Shwachman-Diamond syndrome is associated with low-turnover osteoporosis[J]. *Bone*, 2007, 41(6): 965-972.
- [19] 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-Bodian-Diamond syndrome gene function[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(3): 433-438.
- [20] Linden T, Ehlert K, Niemeyer CM, Fleischhack G, Jurgens H, Rossig C. Molecular diagnosis of Shwachman-Diamond syndrome in a child with incomplete clinical disease phenotype[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 55(1): 177-179.
- [21] Nakashima E, Mabuchi A, Makita Y, Masuno M, Ohashi H, Nishimura G, et al. Novel SBDS mutations caused by gene conversion in Japanese patients with Shwachman-Diamond syndrome[J]. *Hum Genet*, 2004, 114(4): 345-348.
- [22] Bizzetto R, Bonfim C, Rocha V, Socie G, Locatelli F, Chan K, et al. Outcomes after related and unrelated umbilical cord blood transplantation for hereditary bone marrow failure syndromes other than Fanconi anemia[J]. *Haematologica*, 2011, 96(1): 134-141.

(本文编辑: 邓芳明)