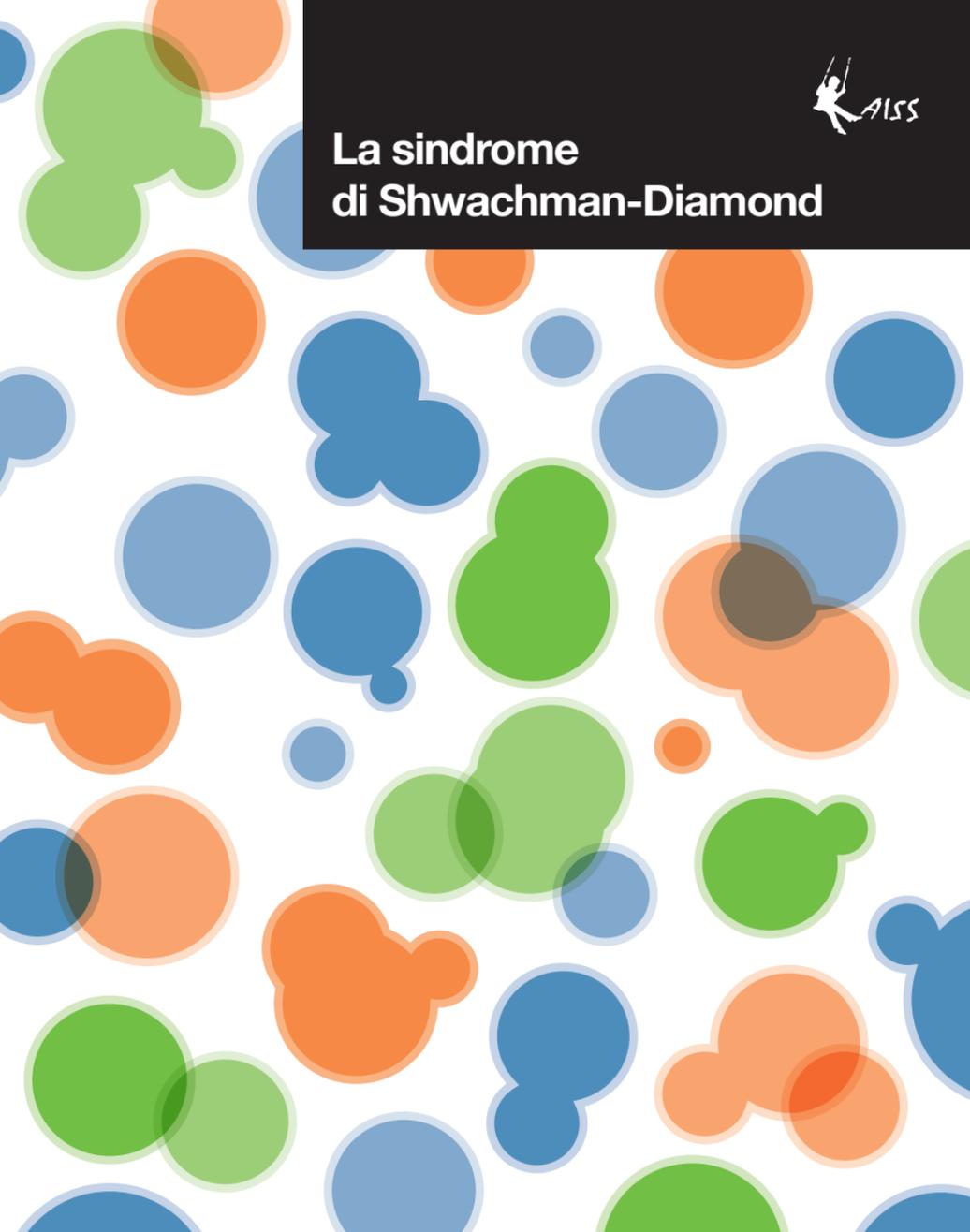




La sindrome di Shwachman-Diamond



LA SINDROME DI SHWACHMAN-DIAMOND

Introduzione	p. 5
1. Principali caratteristiche cliniche della sindrome di Shwachman-Diamond	p. 7
1.1 Alterazioni pancreatiche, problemi di crescita	p. 9
1.2 Alterazioni ematologiche	p. 11
1.3 Analisi citogenetica, eventuali anomalie cromosomiche	p. 12
1.4 Anomalie scheletriche	p. 14
1.5 Aspetti neuro cognitivi	p. 15
2. Altre anomalie associate alla sindrome di Shwachman-Diamond	p. 17
2.1 Fegato	p. 18
2.2 Dentizione	p. 19
2.3 Cute	p. 19
2.4 Cuore	p. 19
2.5 Diabete	p. 20
3. La genetica della sindrome di Shwachman-Diamond	p. 21
3.1 L'identificazione delle mutazioni genetiche	p. 22
3.2 La consulenza genetica	p. 23
4. Il trattamento della sindrome di Shwachman-Diamond	p. 27
5. Associazione Italiana Sindrome di Shwachman-Diamond (AISS)	p. 31

Questo opuscolo è stato redatto a cura del Comitato scientifico della Associazione Italiana Sindrome di Shwachman (AISS)

Marco Cipolli, Direttore Comitato Scientifico AISS, pediatra,

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DI VERONA

Simone Cesaro, oncoematologo pediatra,

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DI VERONA

Cesare Danesino, genetista medico,

UNIVERSITÀ DI PAVIA

Elena Nicolis, biologo molecolare,

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DI VERONA

Francesco Pasquali, genetista medico,

UNIVERSITÀ DELL'INSUBRIA, VARESE

Sandra Perobelli, psicologo clinico,

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DI VERONA

e grazie alla collaborazione di

Franco Lavini, ortopedico, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA, VERONA

Emanuela Maserati, genetista medico, UNIVERSITÀ DELL'INSUBRIA, VARESE

Antonella Minelli, biologo molecolare, UNIVERSITÀ DI PAVIA

Furio Poli, pediatra, IRCCS "BURLO GAROFOLO", TRIESTE

Si ringraziano inoltre

Zemira Cannioto, Daniela Longoni, Laura Sainati per la loro trascorsa partecipazione ai lavori del Comitato Scientifico dell'AISS e l'aiuto critico alla stesura del testo.

INTRODUZIONE

La Sindrome di Shwachman Diamond (o SDS, sigla riconosciuta e universalmente impiegata) è una malattia rara con una frequenza ancora non ben definita ma che possiamo stimare in 1/100.000-150.000 nati vivi.

Proprio per questo motivo chi ne è affetto giunge ad una diagnosi corretta spesso dopo un lungo cammino e lunghe traversie, coltivando il dubbio, a volte a ragione, che la sua situazione clinica sia in qualche modo sottovalutata, non completamente indagata ed avendo poi ben chiaro che la sua patologia sarà di difficile trattamento.

Allo stesso modo il medico, di fronte alla rarità ed alla complessità della condizione che si vede costretto ad affrontare, trova evidenti ostacoli alle sue possibilità diagnostiche. A questo punto è facile intuire come ne possano conseguire diagnosi sbagliate, a volte di comodo e spesso anche sottostimate per quanto riguarda la gravità.

A livello internazionale e nazionale molto è stato fatto ad oggi per migliorare la diffusione delle conoscenze sulle malattie rare e per cercare di fare in modo che i pazienti abbiano in egual modo la possibilità di accesso agli interventi necessari. Tuttavia la richiesta di diagnosi, prevenzione e trattamento della maggior parte di queste malattie rare resta ancora largamente insoddisfatta nonostante gli sforzi di tutti gli interessati e delle organizzazioni coinvolte.

Una delle peculiarità delle malattie rare, e la SDS ne è un buon esempio, è rappresentata dalla necessità di un approccio multidisciplinare, infatti tali malattie mostrano spesso manifestazioni fe-

notipiche estremamente varie, ovvero interessano più organi determinando così un insieme di molteplici problemi clinici. Seguire una malattia rara è quindi un cimento complesso, dove l'obbligo di lavorare insieme diventa allo stesso tempo momento di debolezza e punto di forza nell'approccio alla malattia.

Molto è cambiato negli ultimi venti anni nella conoscenza della SDS ed un impulso ulteriore è stato fornito dalla scoperta del gene della sindrome nel decennio scorso. L'Italia si trova da sempre impegnata, sia dal punto di vista clinico che di ricerca scientifica, sulla SDS. Occorre a questo punto riconoscere alla Associazione Italiana dei pazienti, AISS, lo sforzo profuso in questi anni a sostegno di chi è impegnato nella cura e nella ricerca.

Sono certo che negli anni a venire la collaborazione tra medici, ricercatori ed AISS resterà presente e confido anche maggiormente efficace per poter dare il migliore aiuto possibile ai nostri pazienti.

MARCO CIPOLLI

Direttore scientifico AISS

1

PRINCIPALI CARATTERISTICHE DELLA SINDROME DI SHWACHMAN-DIAMOND

La diagnosi di Shwachman-Diamond viene sospettata principalmente in base alla presenza di due caratteristiche cliniche fondamentali: la scarsa crescita fin dai primi mesi di vita e le alterazioni ematologiche. Dopo la scoperta del gene (SBDS) l'analisi del DNA conferma la diagnosi, anche se non nella totalità dei casi.

1.1 ALTERAZIONI PANCREATICHE, PROBLEMI DI CRESCITA

L'insufficienza pancreatica esocrina rappresenta uno dei cardini diagnostici della SDS. I campioni istologici analizzati mostrano come principale caratteristica la sostituzione grassa degli acini pancreatici mentre le isole del Langerhans risultano preservate. La disfunzione pancreatica è generalmente diagnosticata entro il primo anno di vita con valori enzimatici pancreatici fortemente compromessi. Una caratteristica peculiare della SDS è quella che intorno ai cinque anni di età quasi la metà dei pazienti presenta una normalizzazione nella capacità di assorbimento dei grassi grazie ad un miglioramento progressivo nella secrezione degli enzimi pancreatici pur non raggiungendo mai valori di normalità.

La diagnosi di insufficienza pancreatica può essere definita valutando i valori di concentrazione sierica degli enzimi pancreatici, la concentrazione del tripsinogeno sierico immunoreattivo (basso nell'insufficienza), l'elastasi pancreatica fecale. Per misurare la capacità assorbitiva e quindi la necessità di fornire una terapia enzimatica, il test da preferire è lo studio dei grassi fecali su raccolta delle 72 ore. Per quanto riguarda valutazioni di imaging, l'ecografia può mettere in evidenza la sostituzione grassa del pancreas.

Il ritardo di crescita è un altro segno tipico della sindrome. Peso e lunghezza/statura sono deficitari alla nascita e tendono a

rimanere inadeguati nel tempo. Questa condizione appare essere indipendente dai livelli di malnutrizione così come dall'insufficienza pancreaticata ed è invece da considerarsi come una caratteristica fenotipica legata al difetto genetico. Si è ipotizzato un difetto nella secrezione dell'ormone della crescita ma valutazioni eseguite non hanno mostrato sino ad ora come questa sia una caratteristica tipica della malattia ed al momento la terapia sostitutiva ormonale non rappresenta una opzione terapeutica definita.

1.2 ALTERAZIONI EMATOLOGICHE

Una delle caratteristiche fondamentali della SDS è la presenza di alterazioni ematologiche con riduzione del numero delle cellule presenti nel sangue periferico conseguente all'ipoplasia del midollo osseo.

La leucopenia, cioè la riduzione del numero di globuli bianchi totali, è sempre presente, di grado variabile e spesso colpisce i granulociti neutrofili in modo intermittente (60%) o persistente (40%). Il riscontro di neutropenia è molto rilevante in quanto comporta complicanze infettive anche gravi e talora fatali, soprattutto nel corso di neutropenia severa (neutrofili $<500/\text{mmc}$). Le complicanze infettive dipendono anche dalle alterate capacità dei neutrofili di muoversi nei vari compartimenti dell'organismo, come dimostrato *in vitro* dal deficit di chemiotassi.

L'anemia isolata è più rara (42%) ed è spesso associata ad un incremento dell'emoglobina fetale (HbF), che va periodicamente controllata in quanto rappresenta un importante fattore prognostico.

La trombocitopenia (piastrine $< 150.000/\text{mmc}$) è anch'essa

poco frequente (30%), può essere costante o intermittente, e solo raramente determina diatesi emorragica muco-cutanea con necessità di trasfusione di concentrati piastrinici irradiati.

Nel 19% dei pazienti si verifica pancitopenia periferica che consiste nella riduzione dei valori di globuli bianchi, emoglobina e piastrine.

A seconda delle casistiche internazionali, nel 5-33% dei pazienti si può verificare un'evoluzione sfavorevole verso l'aplasia midollare o verso patologie clonali come mielodisplasie (MDS), con eventuale successiva trasformazione maligna da MDS a leucemia mieloide acuta (LMA) in circa 1 paziente ogni 4. Vista l'incidenza di trasformazione mieloide maligna, a livello internazionale si ritiene indicata un'attenta e regolare sorveglianza del quadro ematologico midollare. Tale indicazione si evince anche da noti dati della letteratura che suggeriscono inoltre che non esiste una correlazione stretta tra la gravità della citopenia periferica e lo sviluppo di trasformazione midollare maligna.

L'identificazione precoce dei pazienti che presentano un grave peggioramento dell'insufficienza midollare e/o la trasformazione maligna ha una notevole rilevanza nel porre l'indicazione terapeutica al trapianto di midollo osseo allogenico. L'indicazione al trapianto in questi pazienti deve essere attentamente valutata anche in considerazione della maggior incidenza di gravi complicanze correlate al trapianto stesso a causa della patologia di base.

Per seguire in modo adeguato le problematiche ematologiche dei pazienti affetti da SDS, si prevedono le seguenti indagini:

- **l'esame emocromocitometrico** ogni 6-12 mesi per la conta

dei globuli bianchi (con formula leucocitaria), l'MCV, il livello di emoglobina, il numero ed il volume delle piastrine. Nel caso di peggioramento improvviso di uno o di tutti questi parametri non dipendente da episodi infettivi, è utile prevedere dei controlli più ravvicinati.

- **il dosaggio dell'HbF** ogni 6-12 mesi, in quanto un incremento rilevante può essere correlabile alla presenza di anomalie citogenetiche midollari ed evoluzione maligna.
- **l'aspirato midollare** al momento della diagnosi e poi 1 volta all'anno, ma deve essere anticipato in caso di improvviso e persistente peggioramento delle conte del sangue periferico non in correlazione con episodi infettivi. Va sempre eseguito prima dell'eventuale inizio di terapia con fattori di crescita (G-CSF) e qualora il paziente fosse già in trattamento, l'aspirato midollare va posticipato ad un mese dal termine.

L'esecuzione della **biopsia ossea** sarà riservata a casi molto selezionati e solo su indicazione dello specialista ematologo.

Sull'aspirato midollare si prevede:

- **la valutazione cito-morfologica** per evidenziare eventuali note di displasia secondo il protocollo Europeo "EWOG-MDS" o evoluzione verso aplasia midollare o leucemia
- **l'analisi del cariotipo** con tecnica di citogenetica convenzionale e molecolare (FISH).
- lo studio della **crescita in vitro dei precursori emopoietici** mieloidi ed eritroidi mediante saggi clonogenici a breve termine, per studiarne la capacità proliferativa.
- preparazione e conservazione degli acidi nucleici (DNA, RNA) per lo studio molecolare delle mutazioni del gene della SDS.

- verrà inoltre eseguita, se sarà disponibile sufficiente materiale, la criopreservazione in azoto liquido di cellule mononucleate midollari per eventuali studi successivi.

1.3 ANALISI CITOGENETICA, EVENTUALI ANOMALIE CROMOSOMICHE

È oramai noto che nel midollo osseo (MO) possono essere presenti anomalie cromosomiche clonali: dato che la malattia comporta un certo rischio di evoluzione in Sindrome Mielodisplastica (SMD) e/o Leucemia Mieloide Acuta (LMA), la ricerca si è rivolta immediatamente a cercare di capire se il fatto di trovare queste anomalie nel MO fosse legato o meno a questo tipo di evoluzione. Le conclusioni cui si è giunti fino ad ora non sono del tutto certe e definitive, ma alcuni punti sono ormai ben chiariti:

- Le anomalie cromosomiche acquisite nel MO possono essere diverse e fanno pensare che nella SDS ci sia una forma di *instabilità* dei cromosomi che causi le anomalie cromosomiche stesse con una frequenza piuttosto elevata.
- Ci sono due anomalie strutturali più frequenti: una anomalia a carico del cromosoma 7 chiamata *isocromosoma per le braccia lunghe del 7*, in sigla *i(7)(q11)*, e un'anomalia del cromosoma 20 chiamata *delezione* o meglio *delezione interstiziale delle braccia lunghe del 20*, *del(20)(q11)* o *int del(20)(q11.21q13.32)*.
- Il clone con l'anomalia può avere un andamento estremamente diverso nel tempo (dall'essere presente in poche cellule del MO sino a comprendere tutte le cellule che vengono analizzate) ma fino ad oggi non è stato possibile associare questo andamento ad alcun cambiamento sostanziale a livello ematologico e clinico.

Dal punto di vista pratico è opportuno procedere in tutti i casi ad un controllo periodico, ad esempio una volta all'anno, del quadro cromosomico midollare, con analisi cromosomiche ed anche altre indagini più mirate per la ricerca delle anomalie più frequenti. Le stesse analisi sono poi da eseguire tutte le volte che la situazione ematologica dimostra qualche modificazione significativa.

1.4 ALTERAZIONI SCHELETRICHE

Anche le alterazioni scheletriche sono tra le caratteristiche principali della sindrome e sono presenti nella quasi totalità dei pazienti anche se possono essere estremamente variabili, pur in soggetti con il medesimo genotipo. Non sono inoltre state trovate correlazioni tra le manifestazioni scheletriche ed altri segni clinici della malattia (es. insufficienza pancreatica, anomalie ematologiche).

Le alterazioni tipiche includono: un ritardo nella comparsa dei centri di ossificazione, uno slargamento ed una irregolarità metafisaria (in particolare a livello di coste e femori), un progressivo assottigliamento delle cartilagini di accrescimento anche in modo irregolare con possibili asimmetrie nella crescita, una osteopenia generalizzata con assottigliamento corticale. Gli arti inferiori sono più interessati rispetto agli arti superiori, senza differenze tra parte destra e sinistra.

Il torace, nei bimbi al di sotto dei 2 anni di vita, può mostrare una marcata espansione delle metafisi giunzionali anteriori con una tendenza alla normalizzazione con l'età. Inoltre le coste possono apparire più corte in correlazione con la presenza di un

torace più stretto che può determinare, nell'età precoce, una difficoltà respiratoria.

I centri di ossificazione secondari su mano e polso appaiono normali per conformazione ma la loro comparsa è ritardata rispetto all'età. La clinodattilia e la polidattilia sono riscontrate più frequentemente rispetto alla popolazione generale.

Il femore mostra diversi cambiamenti durante lo sviluppo, potendo determinare una coxa valga, con lo sviluppo si può avere un collo femorale più corto combinato con uno sviluppo asimmetrico che può portare ad una deformità della testa del femore. Una asimmetria nello sviluppo può portare alla conseguenza di un ginocchio varo. Tutto questo può essere responsabile di una difficoltà nel cammino e/o nella corsa così come essere responsabile di dolori articolari che riducono le possibilità di movimento e quindi la partecipazione ad una vita di relazione completa.

Per quanto riguarda la colonna vertebrale, si possono osservare segni di osteopenia già precocemente e osteoporosi dall'adolescenza. È aumentato il rischio di cifosi e di spina bifida.

La crescita staturale appare deficitaria e la maggior parte dei pazienti appare più bassa della media per sesso ed età.

1.5 ASPETTI NEURO-COGNITIVI

Gli studi più recenti hanno messo in evidenza che il gene SBDS, causa della sindrome di Shwachman, esprime delle alterazioni anche a livello cerebrale. Con l'uso della risonanza magnetica sono state identificate alcune alterazioni a livello volumetrico e strutturale a carico della materia grigia e della materia bianca cerebrale. Anche se questi studi non si possono ancora considerare

conclusivi, si ritiene che queste disfunzioni del sistema nervoso centrale siano la causa principale delle difficoltà neuropsicologiche segnalate in alcuni bambini fin dalla scoperta della SDS.

Le capacità cognitive dei pazienti con SDS risultano variabili: mediamente il livello intellettivo risulta essere ai livelli inferiori della media, mentre circa il 25% mostra competenze intellettive nella norma e ancora un 25% presenta problemi più rilevanti che limitano in maniera significativa lo sviluppo dell'autonomia durante la crescita e nell'età adulta.

Lo sviluppo psicomotorio nei primi anni di vita può presentare dei ritardi (nel cammino autonomo, nel linguaggio, nel controllo sfinteriale) per i quali si rendono opportuni tempestivi interventi riabilitativi psicomotori o logopedici.

Per facilitare l'apprendimento scolastico si può rendere necessario un supporto da parte di un insegnante di sostegno.

Per favorire lo sviluppo ottimale del bambino si rendono pertanto necessarie valutazioni globali (funzionamento psicomotorio, capacità di apprendimento, di socializzazione, di adattamento e del comportamento) a partire dalla diagnosi e periodicamente, in particolare nelle fasi più importanti di maturazione cerebrale (6-8 anni, 11-13 anni, 15-17 anni). Possono così essere evidenziati gli aspetti di buon funzionamento e quelli in cui invece si evidenziano delle difficoltà: questa valutazione consente di individualizzare gli interventi che si rendessero necessari.

È opportuno che le valutazioni neuropsicologiche siano accompagnate dalla consulenza per i genitori in modo che possano essere adeguatamente informati sui risultati delle valutazioni e sugli interventi educativi/riabilitativi più idonei.

2

ALTRE ANOMALIE ASSOCIATE
ALLA SINDROME
DI SHWACHMAN-DIAMOND

2.1 FEGATO

L'interessamento epatico è frequentemente osservabile nei bambini affetti da SDS specie nei primi anni di vita, ma tende usualmente a risolversi entro i 5 anni.

Clinicamente tale interessamento può dimostrarsi sia in termini di ingrossamento dell'organo (epatomegalia) che in termini di rialzo degli enzimi di funzionalità epatica.

L'epatomegalia si riscontra in circa il 15% dei pazienti e sembra essere dovuta ad un'infiltrazione grassa (steatosi) del parenchima epatico accompagnata da un quadro di infiammazione aspecifica e di fibrosi periportale di grado variabile. Tali anomalie strutturali, però, tendenzialmente non determinano una compromissione funzionale dell'organo e tendono anch'esse a risolversi nel tempo. A questo proposito va sottolineato come nei pazienti affetti da SDS si possa occasionalmente osservare un allungamento del tempo di protrombina (INR) che non va interpretato come indice di disfunzione epatica ma piuttosto come epifenomeno della carenza di vit.K.

Più della metà dei pazienti, inoltre, presenta un rialzo solitamente moderato degli enzimi di citolisi epatica (transaminasi: AST, ALT) con valori massimi di circa 4 volte superiori alla norma a volte accompagnati anche da un lieve rialzo degli indici di colestasi (GGT e bilirubina) sempre senza un ittero francamente evidente. Anche queste alterazioni laboratoristiche tendono a risolversi entro i 5 anni di vita.

Nei pazienti affetti da SDS, infine, un coinvolgimento epatico a volte anche importante, si può osservare in corso di trapianto di midollo osseo, sia come complicanza post-trapianto (malattia

veno-occlusiva) sia come esito di tossicità della terapia farmacologia pre-trapianto.

2.2 DENTIZIONE

Anche le patologie del cavo orale possono interessare i pazienti affetti da SDS.

In relazione alla componente mucosale si possono osservare quadri quali ulcerazioni/aftosi ricorrenti, gengiviti e sanguinamento gengivale. A carico, invece, dell'apparato dentario si possono riscontrare difetti a carico dello smalto, anomalie numerarie o ipoplasie dentarie, ritardo di dentizione, carie (sia dei denti decidui che permanenti) e periodontiti.

Si tratta, pertanto, di patologie comuni ma che sembrano ricorrere un po' più frequentemente nei pazienti SDS rispetto alla popolazione generale forse proprio a causa di una ridotta capacità di risposta agli agenti infettivi che caratterizza tali pazienti (vedi alterazioni immunologiche e deficit di amilasi salivare).

2.3 CUTE

Spesso all'esordio i bambini affetti da SDS possono presentare un eczema particolarmente esteso e severo; anche l'ittiosi (disordine a carico dello strato corneo della cute con tendenza alla ipercheratosi e desquamazione) rappresenta una modalità di interessamento cutaneo spesso associata alla SDS.

2.4 CUORE

In alcuni pazienti affetti da SDS è stato evidenziato anche un interessamento cardiaco caratterizzato da quadri di fibrosi miocardica

o di cardiomiopatia dilatativa. Parallelamente a quanto evidenziato a carico del fegato, anche a livello cardiaco va segnalato un possibile interessamento dell'organo in corso di trapianto di midollo osseo sia come complicanza post-trapianto ma soprattutto come esito di tossicità della terapia di induzione, tanto che sempre più nei pazienti affetti da SDS si cerca di ricorrere a regimi di terapia a ridotta intensità evitando per quanto possibile farmaci a potenziale azione cardiotossica (ciclofosfamide).

2.5 DIABETE

Vi sono segnalazioni di pazienti con SDS e associato diabete mellito tipo 1 (DM 1) (insulino-dipendente). I riscontri in letteratura sono occasionali con difficoltà nella correlazione diretta tra le due manifestazioni. Tuttavia uno studio della frequenza del DM 1 nella popolazione SDS italiana ha messo in evidenza una frequenza decisamente maggiore rispetto alla popolazione generale facendo ipotizzare che il gene SBDS sia coinvolto anche nella funzione pancreatica endocrina.

3

LA GENETICA DELLA SINDROME DI SHWACHMAN-DIAMOND

La SDS è una malattia congenita presente quindi sin dalla nascita ed è causata da mutazioni (alterazioni) in un gene difettoso chiamato gene Shwachman Bodian Diamond Syndrome (SBDS).

Viene ereditata come carattere autosomico recessivo. Il gene SBDS si trova su una delle 23 coppie di cromosomi presenti in ogni cellula, il cromosoma 7. Il gene, composto da DNA, produce una proteina che, se non funziona correttamente, provoca la comparsa della malattia. Il difetto del gene è detto “mutazione”. Ogni individuo possiede due copie (alleli) del gene SBDS, uno ereditato dalla madre e uno dal padre. Se entrambe le copie del gene sono difettose si è malati di SDS. Se invece una sola copia del gene è difettosa e l'altra è normale, si è portatori sani di SDS.

3.1 L'IDENTIFICAZIONE DELLE MUTAZIONI GENETICHE

La diagnosi di SDS oggi in Italia si fa in base ai sintomi e mediante una serie di esami clinici e si completa attraverso l'analisi del DNA, o test genetico: il risultato dell'analisi del DNA non cambia nel corso di tutta la vita.

Le tecniche per la ricerca delle mutazioni del gene SBDS si dividono essenzialmente in due gruppi: quelle utilizzate per la ricerca di mutazioni frequenti e note (analisi di primo livello) e quelle utilizzate per la ricerca di mutazioni rare o non ancora conosciute (analisi di secondo livello).

Per eseguire un test genetico è necessario effettuare un prelievo di sangue al paziente e ai genitori. Il sangue contiene le cellule (i globuli bianchi) dalle quali è possibile isolare il DNA per studiare il gene SBDS: nell'analisi di primo livello il gene SBDS viene amplificato e analizzato per la presenza delle due mutazioni più fre-

quenti nella SDS: la mutazione 258+2T>C e la mutazione 183-184TA>CT.

I risultati del test genetico di primo livello possono essere di 3 tipi:

A. si possono trovare due mutazioni e, mediante l'analisi nei genitori, confermare che una è stata ereditata dalla madre e una dal padre. In questo caso la diagnosi di SDS è confermata;

B. è possibile non trovare mutazioni: in questo caso, qualora il sospetto di SDS, basato sui dati clinici, sia particolarmente convincente, si prosegue con l'analisi di secondo livello per cercare eventuali mutazioni rare o ancora sconosciute. Se l'esito fosse nuovamente negativo, il risultato del test genetico non confermerebbe la diagnosi di SDS, ma non la escluderebbe: vi sono infatti rarissimi casi in cui la SDS viene confermata pur senza mutazioni trovate nel gene SBDS;

C. si può trovare solo una mutazione: in questo caso si procede con l'analisi di secondo livello. Questa può permettere di individuare la seconda mutazione, oppure potrebbe non rivelare alcuna seconda mutazione. In questo caso il paziente dovrà essere riconsiderato per quanto riguarda la diagnosi, potendo ricadere in ogni caso in quanto affermato al punto 2.

3.2 LA CONSULENZA GENETICA

Per “consulenza genetica” si intende quel processo comunicativo attraverso il quale i pazienti affetti da una malattia geneticamente determinata o i loro familiari ricevono informazioni relative alle caratteristiche della malattia stessa, alle modalità di trasmissione ereditaria, al rischio di ricorrenza e alle possibili terapie, incluse le opzioni riproduttive. Quest'ultimo punto include naturalmente

anche la valutazione della possibilità di diagnosi prenatale e la identificazione delle metodiche più opportune per eseguirla.

Premessa fondamentale e necessaria di ogni consulenza genetica è la diagnosi precisa di malattia, che può essere “clinica”, cioè basata sulla valutazione del medico specialista e su dati derivati da indagini strumentali.

In generale, una consulenza genetica può essere svolta per qualunque patologia, e per malattie causate da alterazioni in un singolo gene risulterà in una precisa definizione del rischio secondo le leggi di Mendel, mentre per patologie multifattoriali o poligeniche il risultato sarà la definizione di un rischio relativo aumentato rispetto alla popolazione in generale.

La SDS si inserisce ovviamente nel primo gruppo, (vedi capitolo sulla genetica della malattia), e pertanto quando la diagnosi clinica sia stata poi seguita da un preciso accertamento delle mutazioni che sono causa della malattia, sarà possibile definire per i genitori il rischio di ricorrenza del 25% tipico delle malattie recessive.

Va sottolineato come tale percorso non debba fermarsi alla famiglia (genitori e bambino con la malattia) ma debba possibilmente estendersi ad un ambito familiare allargato. Infatti fratelli e sorelle dei genitori di un bambino malato hanno una probabilità di $\frac{1}{2}$ (50%) di essere portatori di mutazione e di conseguenza un rischio aumentato rispetto alla popolazione di figli affetti; questo rischio oggi può essere valutato all'interno di un ambito piuttosto ampio perché non abbiamo dati certi sulla incidenza della malattia in Italia; la incidenza può essere compresa tra 1/70.000 e 1/150.000 e di conseguenza il rischio di figli affetti per i familiari di un paziente, (fratelli sorelle, zii) potrà variare

tra 1/500 e 1/1500 circa.

Un momento importante della consulenza sarà quello dell'illustrare le correlazioni tra genotipo (le mutazioni che causano la malattia) e fenotipo (come si presenta clinicamente il paziente), momento importante perché queste correlazioni non sono precise, le stesse mutazioni si possono associare a quadri clinici di severità variabile, e quindi diventa di estrema rilevanza che tale punto venga ben chiarito e compreso dalla famiglia poiché sarà di estrema rilevanza poi nel prendere decisioni in merito ad esempio alla diagnosi prenatale.

La diagnosi prenatale della SDS è possibile, ovviamente solo per le famiglie nelle quali entrambe le mutazioni siano state identificate nel paziente. L'impatto emotivo di tale procedura, che deve necessariamente prendere in considerazione anche ipotesi quali la interruzione volontaria di gravidanza in caso di feto affetto è certamente grande e conferma la necessità di offrire alle famiglie ampio spazio di riflessione e possibilità di porre tutte le domande e i dubbi che tali problemi faranno certamente sorgere.

La consulenza genetica è un processo non direttivo, ciò vuol dire che chi offre la consulenza non deve proporre le sue soluzioni, ma deve aiutare le famiglie a compiere il percorso che le porterà a trovare quelle che saranno per loro le scelte più coerenti.

Certamente nell'ambito di una consulenza genetica per la SDS il genetista prenderà in considerazione anche qualunque altra patologia sia presente nella famiglia.

4

IL TRATTAMENTO DELLA SINDROME DI SHWACHMAN-DIAMOND

Come sino a qui ben evidenziato, la SDS è una sindrome che determina manifestazioni eterogenee, in vari organi ed apparati.

Per il trattamento di queste manifestazioni è raccomandato (auspicabile) l'intervento di un team multidisciplinare di specialisti (ematologo, gastroenterologo, genetista, endocrinologo, ortopedico, dentista, psicologo, assistente sociale).

L'insufficienza pancreatica esocrina può essere trattata con la somministrazioni degli enzimi pancreatici per via orale (quelli comunemente usati nel trattamento della fibrosi cistica). Il dosaggio degli enzimi dovrebbe essere determinato sulla base della valutazione della funzione pancreatica e dello stato nutrizionale.

È raccomandata la supplementazione con vitamine liposolubili (A, D, E e K).

Per quanto riguarda gli aspetti ematologici, trasfusioni di sangue e/o di plasma possono essere considerati in presenza di anemia e di citopenia che interessi due o tre linee cellulari.

In presenza di infezioni ricorrenti, in particolare nei primi anni di vita, con conta deficitaria di neutrofili si può prendere in considerazione un uso profilattico degli antibiotici.

Il fattore stimolante i granulociti (G-CSF) dovrebbe essere utilizzato in presenza di neutropenia severa e per un periodo limitato di tempo visto il rischio di poter determinare nel tempo una evoluzione leucemica midollare.

Il trapianto con cellule staminali emopoietiche (HSCT) diviene necessario in presenza di una pan citopenia, di una trasformazione midollare in sindrome mielodisplastica (MDS) o in una leucemia mieloide acuta (AML).

In presenza di scarsa crescita staturale e ritardata pubertà di-

viene necessaria una consulenza endocrinologica (valutare l'opportunità di terapia con fattore di crescita-GH) ed ortopedica (possibile presenza di crescita asimmetrica degli arti inferiori e deformità delle giunture ossee).

Per gli aspetti cognitivi, di apprendimento e comportamentali, nell'ultimo periodo si va sempre più affermando l'opportunità di un intervento di supporto precoce che coinvolga sia i pazienti che i genitori.

Sono raccomandate visite odontoiatriche periodiche per monitorare lo sviluppo dentario. Necessaria una igiene dentale a domicilio costante ed accurata per cercare di prevenire l'insorgenza di carie dentali di cui i pazienti SDS sono maggiormente a rischio.

In presenza della necessità di interventi chirurgici (es. maxillo-facciali; ortopedici) può essere utile l'utilizzo profilattico di antibiotici e di G-CSF. Quest'ultimo sempre per un breve periodo ed in accordo con l'ematologo di riferimento.

5. ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA SINDROME DI SHWACHMAN DIAMOND (AISS)

L'AISS - Associazione Italiana Sindrome di Shwachman è un'associazione di Promozione Sociale in conformità alla legge nr. 383 del 7 dicembre 2000, iscritta con decreto nr. 505 del 17/12/2013 al registro delle Organizzazioni di Promozione Sociale della Regione Veneto nr. "PS/PD 0357".

L'Associazione si propone di sensibilizzare l'opinione pubblica riguardo ai problemi dei soggetti affetti da SDS e di promuovere iniziative per sostenere l'avvio e lo sviluppo della ricerca scientifica con l'intento di arrivare non solo ad una cura del sintomo ma alla possibilità di correggere il difetto di base della malattia.

In Italia esiste un registro dei pazienti affetti da SDS finanziato dall'Associazione e tenuto presso il Centro di Fibrosi Cistica dell'Ospedale Civile Maggiore di Verona. Il registro, permettendo la raccolta di un consistente numero di informazioni su una malattia così rara ed ancora poco conosciuta, rappresenta uno strumento fondamentale per migliorare la conoscenza della sindrome.

Il primo convegno medico sulla sindrome è stato realizzato a Macerata nel 1999 e successivamente in diverse provincie italiane.

Il primo convegno internazionale si è poi tenuto a Verona nel 2001 presso l'Ospedale Civile Maggiore di Verona. In quella occasione sono state gettate le basi per una collaborazione scientifica operante tutt'oggi e sono stati consolidati i contatti e le relazioni tra le associazioni operanti nelle diverse nazioni. In seguito gli incontri internazionali si sono susseguiti ad anni alterni sia in Europa che in Nord America.

L'AISS è sempre stata presente sia nell'organizzazione che nel finanziamento di tali eventi nazionali ed internazionali grazie al contributo determinante del Comitato Scientifico e all'impegno di tutti i volontari coinvolti attivamente nelle iniziative di raccolta fondi.

Confidiamo anche nella vostra sensibile partecipazione per permettere che l'impegno e lo spirito umanitario dei nostri volontari possano approdare ai risultati auspicati.

Grazie.

AURELIO LOCOCO

Presidente AISS

Associazione Italiana Sindrome di Shwachman

www.shwachman.it

Presidente: Aurelio Lococo

Sede legale:

Via Pioveghetto, 15 - 35136 Padova

tel. 049/8736130

Fax: 049/7960654

email: aiss@shwachman.it

