

# Piccola ma bella. Un caso di sindrome di Shwachman-Diamond

Elena Desiderio\*, Michela Giovannini\*, Carlotta Farneti\*, Sara Brachi\*, Renzo Pini\*\*

\*Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Anna Ferrara; \*\*Dipartimento Materno-Infantile, Azienda USL Rimini

## Abstract

### *Small but beautiful: a case of Shwachman-Diamond Syndrome*

*Growth problems are frequent but often underestimated. Simple dietary changes are not always appropriate, but the possibility of underlying disorders should be considered. We describe the case of a child with low birth weight, neutropenia and poor growth. The diagnosis of Shwachman-Diamond Syndrome was made starting from medical history and a simple stool exam. It is a rare autosomal recessive hereditary disease mainly characterized by exocrine pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction with neutropenia.*

*Quaderni acp 2011; 18(2): 73-76*

**Key words** *Pancreatic insufficiency. Poor growth. Malabsorption. Neutropenia*

*I problemi di accrescimento sono molto frequenti ma spesso sottovalutati. Frequentemente infatti, di fronte a un bambino che cresce poco, non è sufficiente modificare semplicemente la dieta, ma sarebbe importante prendere in considerazione la possibilità di patologie sottostanti che possono portare a malassorbimento e per la cui diagnosi non sempre sono necessarie indagini complesse. Di seguito riportiamo il caso di una bambina con basso peso alla nascita, neutropenia e scarso accrescimento staturo-ponderale: partendo dai dati anamnestici e da una semplice analisi delle feci è stata poi posta la diagnosi di sindrome di Shwachman-Diamond. Questa è una rara malattia ereditaria autosomica recessiva, caratterizzata principalmente da insufficienza pancreatica esocrina e disfunzione del midollo osseo con prevalente neutropenia.*

**Parole chiave** *Insufficienza pancreatica. Scarso accrescimento. Malassorbimento. Neutropenia*

## La storia

L.M., nata il 18/4/2008, alla 37<sup>a</sup> settimana, peso 1850 kg (<3° PC), lunghezza 45 cm (3°-10° PC).

Fin dai primi giorni di vita L.M. presentava scarso interesse all'allattamento: si attaccava al seno con difficoltà e assumeva piccole quantità di latte (15-20 cc a poppata). Veniva quindi ricoverata in TIN dove venivano eseguiti esami clinici e strumentali: esame obiettivo, ecografia addominale, ecografia cerebrale, esami metabolici, acidi organici e acilcarnitina su carta, tutti risultati nella norma. L'unica anomalia veniva riscontrata all'emocromo: GB 4500/cc con neutropenia (N 800/ $\mu$ l).

Durante la degenza la piccola sembrava crescere regolarmente con nutrizione parenterale totale e, dopo venti giorni di ricovero, veniva dimessa e inserita in un programma di follow-up.

Dai successivi controlli dal medico curante emergeva che la bimba assumeva circa 300-400 cc di latte/die e che l'ac-

crescimento ponderale si manteneva al di sotto della norma (circa 80 g/settimana). Per questo motivo a quasi tre mesi veniva inviata dal curante presso l'ambulatorio gastroenterologico pediatrico per arresto della crescita e neutropenia borderline (leucociti 3700/ $\mu$ l, neutrofilo 1500/ $\mu$ l). In occasione della visita la mamma riferiva che la piccola mangiava ma si affaticava velocemente: per questo motivo lo specialista gastroenterologo decideva di aumentare le calorie, grazie all'aggiunta di fortificante (PFD1), e di mantenere invariato il volume del pasto. Al controllo, dopo due settimane, l'accrescimento staturo-ponderale risultava ancora insoddisfante. Si decideva allora di approfondire la storia clinica della piccola e la madre riferiva un particolare al quale aveva dato poca importanza: nei primi giorni di vita la bimba aveva emesso meconio con difficoltà e le sue feci avevano da sempre aspetto "brillante". Si decideva quindi di effettuare ulteriori indagini che mettevano in evidenza la

presenza di feci untuose con positività per acidi grassi ed elevate quantità di grassi neutri; elastasi fecale assente e test del sudore negativo. Rilevati quindi lo scarso accrescimento, la neutropenia e la steatorrea ci eravamo orientati verso la sindrome di Shwachman-Diamond (SDS). La conferma è arrivata dall'analisi genetica sia della piccola che dei genitori: la paziente è risultata positiva per 2 mutazioni sul cromosoma 7 (258+2T>C/183-184TA>CT), una di origine paterna (258+2T>C) e l'altra materna (183-184TA>CT). Venivano quindi eseguiti ulteriori approfondimenti diagnostici che mettevano in evidenza: ipertransaminasemia (AST/ALT 60/75), displasia metafisaria alla radiografia, iposviluppo della sola serie bianca all'aspirato midollare, un'importante epato-splenomegalia e lipomatosi pancreatica all'ecografia addominale, confermata anche dalla successiva RMN.

La bimba ha iniziato, quindi, una terapia con enzimi pancreatici (Creon 10.000 U/kg/die), vit. A, D ed E; in caso di febbre superiore a 38° le viene somministrato subito l'antibiotico mentre per infezioni gravi, che non tendono a risolversi, e con neutrofilo molto bassi, granulocine e antibiotico. L.M. attualmente segue una dieta libera, ha una crescita staturo-ponderale regolare, anche se rimane al di sotto del 3° PC (peso 9,300 kg, altezza 78,3 cm) e sviluppo psicomotorio adeguato all'età. Le feci risultano ora normoconformate, il numero di globuli bianchi è di 5000/ $\mu$ l e i neutrofilo sono 350/ $\mu$ l. Le transaminasi rimangono però elevate (ALT=173; AST=121). La piccola è stata sottoposta alle routinarie vaccinazioni del primo anno di vita: antidifterite-tetano-pertosse, antiepatite B, antipolio, anti-*Haemophilus* e antipneumococcica; in considerazione del quadro clinico è stato ritenuto opportuno eseguire anche il vaccino antinfluenzale e anti-H1N1. Non sono state invece effettuate le vaccinazioni antimeningococco e antimorbillo-parotite-rosolia.

Per corrispondenza:

Carlotta Farneti

e-mail: carlotta.farneti@student.unife.it

il caso che insegna

## Discussione

La SDS è una rara malattia ereditaria autosomica recessiva, caratterizzata principalmente da insufficienza pancreatica esocrina, disfunzione del midollo osseo con prevalente neutropenia (ma anche anemia e trombocitopenia), ritardo di crescita, discondrodisplasia metafisaria e ipoplasia del midollo osseo [1]. L'incidenza varia da 1:10.000 a 1:200.000 nuovi nati; in Italia sono noti solo poco più di 70 casi, anche se si ritiene che molti sfuggano alla diagnosi [2].

### Espressioni cliniche

– *Pancreatiche/gastrointestinali.* Una caratteristica saliente della patologia è l'insufficienza del pancreas esocrino: classicamente i pazienti presentano fin dall'infanzia malassorbimento, steatorrea, bassi livelli di vitamine liposolubili, ridotti livelli sierici di tripsinogeno pancreatico e isoamilasi, elastasi fecale praticamente assente e ridotta secrezione di ormoni pancreatici in risposta alla stimolazione [3]. Questa disfunzione è la conseguenza di alterazioni visibili macroscopicamente e microscopicamente sia a livello pancreatico che epatico. In particolare sono stati dimostrati un pancreas di dimensioni ridotte e una sostituzione del tessuto acinare con tessuto adiposo, con doti e isole sostanzialmente normali. È importante notare che le disfunzioni del pancreas esocrino possono essere di difficile identificazione in quanto la produzione individuale di enzimi pancreatici varia molto durante l'infanzia [4]. A livello epatico le modificazioni si manifestano precocemente per poi scomparire negli anni e consistono principalmente in un infiltrato infiammatorio aspecifico a livello portale e periportale, vari gradi di fibrosi e steatosi micro e macrovescicolare con rialzo delle transaminasi [5].

– *Ematologiche.* Nella maggior parte dei casi (88-100%) è presente marcata neutropenia (neutrofili inferiori a  $1,5 \times 10^9/l$ ) che in un terzo dei pazienti è cronica, mentre nei restanti due terzi ha le caratteristiche dell'intermittenza. In una percentuale elevata di pazienti (42-82%) è stata anche descritta importante anemia, sia normocromica-normocitica che macrocitica. Di frequente riscontro, e molto pericolosa se marcata, è la piastrinopenia. Infine, in una percentuale variabile

**TABELLA 1: CRITERI DIAGNOSTICI PER SDS SECONDO DROR E FRIDMAN [14]**

#### Disfunzioni pancreatiche esocrine (almeno una delle seguenti):

- Anomalie quantitative ai test di stimolazione pancreatica con secretina e colecistochinina;
- Tripsinogeno sierico al di sotto del range di normalità;
- Anomalo bilancio dei grassi fecali in un campione delle 72 ore (avendo escluso alterazioni della mucosa intestinale o patologie epatiche di tipo colestatico) associato ad anomalie del pancreas esocrino rilevabili alla TC o alla RM.

e

#### Anomalie ematologiche (almeno una delle seguenti):

- Citopenia cronica (in due occasioni ad almeno 6 settimane di distanza) interessante una o più linee cellulari, risultanti in un difetto di produzione midollare:
  - Neutrofili  $< 1,5 \times 10^3/\mu l$ ;
  - Emoglobina  $< 2$  DS sotto la media, aggiustato per età;
  - Trombocitopenia  $< 150 \times 10^3/\mu l$ ;
- Sindrome mielodisplastica.

dal 10% al 65%, può essere presente una vera e propria pancitopenia [6]. A causa della marcata neutropenia, i pazienti sono estremamente suscettibili a infezioni batteriche, virali e micotiche; queste saranno ancora più frequenti nei casi in cui alla neutropenia si associ un'alterazione della chemiotassi neutrofila [7]. Questi pazienti presentano inoltre un rischio molto elevato di sviluppare mielodisplasia fino all'insorgenza di una vera e propria leucemia mieloide acuta. Il rischio stimato di trasformazione maligna è del 19% a 20 anni e del 36% a 30 anni [8].

– *Crescita e manifestazioni scheletriche.* I bambini colpiti dalla sindrome presentano spesso un ritardo di crescita: l'altezza e il peso sono costantemente al di sotto del 3° PC e tali rimangono nonostante la somministrazione di farmaci e le modificazioni della dieta [2]. Praticamente costanti sono le anomalie scheletriche: disostosi delle metafisi (50%), alterazioni costali (30-50%), clinodattilia, sindattilia, dita sovranumerarie, scoliosi, collasso vertebrale, osteopenia e osteoporosi [9].

– *Altro.* Altre anomalie che possono essere riscontrate comprendono: diabete mellito anche transitorio, sordità e alterazioni del visus, ritardo psicomotorio, deficit intellettivo, alterazioni renali (nefrocalsinosi, tubulopatie), anomalie dentarie causate da alterazioni dello sviluppo dello smalto, alterazioni cutanee (eczema, ittiosi, distrofia ungueale e dei capelli) [2]. Sono stati descritti inoltre

casi di necrosi o fibrosi miocardica già in epoca neonatale con disfunzione ventricolare diastolica o riduzione della contrattilità ventricolare sinistra in miocardio privo di anomalie strutturali [10].

### Diagnosi (tabella 1)

A prescindere dalla clinica e dai rilievi laboratoristici, la conferma diagnostica avviene grazie all'analisi genetica. Circa il 90% dei pazienti affetti da questa sindrome presenta infatti la mutazione di un gene, denominato SBDS (Shwachman-Bodian-Diamond Syndrome), localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7, la cui funzione è quella di produrre una proteina indispensabile per il metabolismo dell'RNA, e quindi per lo sviluppo del pancreas esocrino, per la produzione di cellule midollari e per lo sviluppo di cartilagine e tessuto osseo [11]. Le mutazioni più frequentemente riscontrate sono la 258+2T>CT e la 183-184TA>CT; tuttavia sono state identificate più di 11 mutazioni del gene SBDS [12]. A oggi questo è l'unico gene conosciuto responsabile della patologia, anche se un piccolo numero di persone con clinica suggestiva per SDS non presenta mutazioni di questo gene. Ciò lascia intuire che vi siano altri geni che possono condurre alla stessa sindrome [11].

### Diagnosi differenziale (tabella 2 e 3)

Nella SDS i sintomi di esordio sono la diarrea e il ritardo di accrescimento causato dal malassorbimento. In particolare

**TABELLA 2: DIAGNOSI DIFFERENZIALE PER PROBLEMATICITÀ**

Disfunzione pancreatica	Alterazioni midollari	Neutropenia	Alterazioni scheletriche
- Fibrosi cistica - S. di Johanson-Blizzard - S. di Pearson - Malnutrizione severa	- Anemia di Blackfan-Diamond - Anemia di Fanconi - Discheratosi congenita	- Infezioni - Farmaci - S. di Kostmann - ELANE-Related Neutropenia	- Ipoplasia capelli-cartilagine (CHH)

**TABELLA 3: DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON ALTRE PATOLOGIE DA MALASSORBIMENTO**

Malattia	Insufficienza pancreatica esocrina	Stearcorrea	Alterazioni ematologiche, midollari e non (anemia da deficit di Fe e vit B <sub>12</sub> , piastrinopenia, neutropenia)	Perdita peso o arresto di crescita	Alterazioni muscolo-scheletriche (astenia)
S. di Shwachman-Diamond	sì	sì	sì (> neutropenia)	sì	sì
Celiachia	no	sì/no	sì/no (anemia)	sì	sì
Allergie alimentari	no	sì/no	sì/no (anemia)	sì/no	sì
Giardiasi	no	sì/no	no	sì/no	sì/no
Fibrosi cistica	sì	sì	no	sì	sì
M. di Crohn	no	sì	sì/no (anemia)	sì	sì

quasi tutti i neonati sviluppano malassorbimento entro i 4 mesi di vita: è quindi di fondamentale importanza, soprattutto per un pediatra di famiglia, individuarne la causa e le possibili diagnosi differenziali. Le cause di malassorbimento possono essere varie; quelle con cui è però utile fare diagnosi differenziale per età e clinica comprendono:

- Fibrosi cistica: diagnosticata e differenziata dalla SDS attraverso test del sudore, test genetico ed esami ematochimici (non vi sono alterazioni ematologiche).
- Allergie/intolleranze (in particolare celiachia): diagnosticate e differenziate dalla SDS attraverso esami ematochimici (possibile anemia), breath test all'idrogeno (per valutare malassorbimento dei carboidrati secondario a deficit di disaccaridasi), RAST test (per escludere allergie), test di eliminazione/scatenamento, sierologia per celiachia (anticorpi anti-gliadina deaminata e anticorpi anti-transglutaminasi), ricerca di sangue occulto nelle feci (RSO), pH fecale, ricerca di sostanze riducenti.
- Malattie infiammatorie croniche (morbo di Crohn): diagnosticato e differenziato dalla SDS attraverso esami ematochimici (elevati di indici di flo-

gosi, possibile anemia), calprotectina positiva, prevalente diarrea muco-sanguinolenta, RSO, leucociti fecali e importante decadimento delle condizioni generali del paziente.

- Infezioni (Giardiasi): diagnosticata e differenziata dalla SDS attraverso esami ematochimici (assente la neutropenia, raramente anemia), esame parassitologico delle feci, presenza di febbre.

**Terapia**

Una volta posta la diagnosi, è importante coordinare un team multidisciplinare per impostare un trattamento corretto: pediatra di base, gastroenterologo, ematologo, dentista, dietista e psicologo devono collaborare per impostare la terapia del piccolo paziente. Innanzitutto sarà necessaria la somministrazione di enzimi pancreatici associata a una dieta a elevato contenuto calorico; il dosaggio degli enzimi pancreatici andrebbe regolato in base all'intensità dei segni e dei sintomi e in base alle alterazioni dei parametri di crescita, tenendo presente che una riduzione della dose potrebbe essere necessaria dopo i 4 anni di età [13]. Inoltre deve essere assicurato un adeguato intake di vitamine liposolubili. A causa della neu-

tropenia, infezioni anche severe possono insorgere con una frequenza maggiore di quella riscontrata nella popolazione generale: in questi casi è bene utilizzare antibiotici ad ampio spettro. Nei casi molto severi, raramente anche come profilassi, si può ricorrere all'impiego del Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF). È opportuno controllare emocromo con formula ogni 3-6 mesi; per correggere anemia e trombocitopenia possono, in certi casi, essere necessarie trasfusioni di sangue e piastrine. Visto l'aumentato rischio di trasformazione leucemica, un aspirato midollare andrebbe eseguito annualmente, soprattutto nei pazienti in trattamento con G-CSF [5]. Numerosi tentativi sono stati fatti per evitare l'insorgenza della leucemia: il trattamento più utilizzato è sicuramente il trapianto di midollo osseo, ma bisogna considerare che non sempre si è dimostrato efficace e soprattutto che la tossicità e le complicanze legate alla procedura sembrano essere più frequenti in questi pazienti rispetto ad altri senza SDS [14-15].

**Cosa abbiamo imparato**

- Che se un bimbo mangia a sufficienza e non cresce potrebbe avere un malass-

sorbimento (e non c'è solo la celiachia!).

- Che l'ipofunzione pancreatica può provocare un malassorbimento severo e che esistono esami per studiarla: ricerca di grassi, di chimotripsina ed elastasi nelle feci, dosaggio sierico di tripsinogeno e alfa-1-antitripsina e, in alcuni Centri, esecuzione di sondaggio duodenale dopo stimolo.
- Che bisogna rivalutare la visione delle feci o almeno chiedere informazioni sul loro volume, aspetto, colore, odore ecc.
- Che nella SDS vi è ampia variabilità del fenotipo e vi sono modificazioni del quadro clinico con l'età. È quindi fondamentale collegare i sintomi all'età in cui si valuta il paziente.
- Che se non diagnosticata nei primi anni di vita, la diagnosi può essere difficoltosa per l'instaurarsi di un compenso digestivo con normalizzazione dei test indiretti di funzionalità pancreatica.
- Che anche nel giovane e nell'adulto di bassa statura con neutropenia non altrimenti spiegata bisogna pensare alla SDS, dato che nelle età più avanzate i disturbi da insufficienza pancreatica possono anche mancare o essere poco evidenti. ♦

#### **Non conflitti di interesse da parte degli Autori.**

#### **Bibliografia**

[1] Rothbaum R, Perrault J, Vlachos A, et al. Shwachman-Diamond Syndrome: report from an international conference. *J Pediatr* 2002;141:266-70.  
 [2] Ferrà V, Rossi P, Famiani A, et al. Su un caso di Sindrome di Shwachman-Diamond. *Rivista Ita-*

*liana di Genetica e Immunologia Pediatrica* Ed. 2009.

- [3] Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A. Shwachman Diamond Syndrome. A review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:233-48.  
 [4] Schibli S, Corey M, Gaskin KJ, et al. Towards an ideal quantitative pancreatic function test: analysis of test variables that influence validity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:90-7.  
 [5] Hall GW, Dale P, Dodge JA. Shwachman-Diamond Syndrome: UK perspective. *Arch Dis Child* 2006;91:521-4.  
 [6] Kwak JW, Kim S, Lim YT. A case of Shwachman-Diamond syndrome. *Korean J Pediatr* 2004;47:900-3.  
 [7] Dror Y, Ginzberg H, Dalal I, et al. Immune function in patients with Shwachman-Diamond Syndrome. *Br J Haematol* 2001;114:712-7.  
 [8] Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* 2005;90:45-53.  
 [9] Makitie O, Elliss L, Durie PR, et al. Skeletal phenotype in patients with Shwachman-Diamond Syndrome and mutations in SBDS. *Clin Genet* 2004;65:101-12.  
 [10] Toiviainen-Salo S, Pitkanen O, Holmstrom M, et al. Myocardial function in patients with Shwachman-Diamond Syndrome: aspect to consider before stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:461-7.  
 [11] Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond Syndrome. *Nat Genet* 2003;33:97-101.  
 [12] Rommens MJ, Durie PR. Schwachman-Diamond Syndrome. *Gene Reviews* Ed. 2008.  
 [13] Mack DR, Forstner GG, Wilschanski M, et al. Shwachman Syndrome: exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. *Gastroenterology* 1996;111:1593-602.  
 [14] Dror Y, Freedman MH. Shwachman-Diamond Syndrome: a review. *Br J Haematol* 2002;118:701-13.  
 [15] Cesaro S, Oneto R, Messina C, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for Schwachman-Diamond disease: a study from the European Group for blood and marrow transplantation. *Br J Haematol* 2005;131:231-6.

## IN RICORDO DI GIOVANNI BOLLEA



Quando ho conosciuto Giovanni Bollea a Roma negli anni '80 aveva quasi settant'anni, ma era un uomo in piena attività.

Dirigeva l'Istituto di Neuropsichiatria Infantile che aveva fondato a Roma in via dei Sabelli e la rivista di Neuropsichiatria Infantile su cui scrivevano e si formavano i neuropsichiatri infantili italiani.

Mi aveva mandato da lui con una lettera lo psicologo francese René Zazzo, suo coetaneo ed estimatore, dopo che avevo frequentato a Parigi il suo laboratorio di psicometria e gli avevo manifestato il mio desiderio di specializzarmi in neuropsichiatria infantile.

Giovanni Bollea non mi aveva mai visto né conosciuto, ma, da signore quale era, mi ricevette in perfetto orario, mi dedicò mezz'ora del suo tempo per ascoltarmi e farmi domande e alla fine, con tono sinceramente dispiaciuto, mi disse che quell'anno la sua specialità di Neuropsichiatria infantile era satura di iscritti ma mi invitò a rivolgermi al suo collega di Modena, Gianpaolo Guaraldi. Diligentemente mi scrisse una lettera di presentazione per lui e si congedò augurandomi di poter coronare il mio sogno anche in un luogo più vicino alla mia terra.

Ho coronato il mio sogno. Sono tornato in via dei Sabelli, quando gli era subentrato alla direzione Gabriel Levi. Bollea vi continuava a lavorare, ascoltare, consigliare. Si dice che sia stato il padre della Neuropsichiatria infantile italiana. Sicuramente è stato un maestro per tutti noi, come lo fu Adriano Milani-Comparetti, che purtroppo ci lasciò molto prima.

Maestri nell'insegnarci che il bambino è uno, unità inscindibile tra cervello e mente, tra mente e corpo, tra individuo e contesto in cui vive. Va perciò incontrato e "preso in cura" nei suoi luoghi quotidiani della casa, della scuola, del tempo libero. Una lezione che i moderni guru degli specialismi e dei biologismi a oltranza tendono sciaguratamente a dimenticare sacrificando il bambino in nome di una scienza sterile, asfitticamente rinchiusa tra le mura di un laboratorio.

Francesco Ciotti