

Sindrome di Shwachman-Diamond: uno studio collaborativo italiano

GIGLIO L¹, PETAROS P¹, NERI E¹; AMICI A, STEFANELLI M (Perugia); BARBERA C (Torino); BRUSCHI L (Pavia); CATASSI C (Ancona); CAVALERI G (Caltanissetta); CIMADAMORE N (Ivrea); CIPOLLI M, D'ORAZIO C (Verona); DI BONA E (Vicenza); FAILLA P (Troina); FARAGUNA D (Gorizia/Monfalcone); FILIPPI L (Firenze); FUSCO P (Savigliano); GENTILE T (L'Aquila); GHILARDI R (Milano); GUARISO G, VAROTTO S (Padova); LUCIDI V (Roma); MARCHI A (Pavia); MASI M (Bologna); MIANO A (Cesena); NOTARANGELO LD (Brescia); PADOAN R (Milano); PEROTTI P (Torino); POGGI V, MENNA G, RAJA V (Napoli); ROGGERO P (Milano); SACCHINI P (Rimini); SPATARO A (Palermo); STRAMARE D (Pordenone); TACCETTI G (Firenze); UGHI C (Pisa); VALERIOTTI S (S. Giorgio Morgeto); MASTELLA G (Verona); ASSOCIAZIONE ITALIANA SINDROME DI SHWACHMAN (AISS)

¹Centro Regionale per la Fibrosi Cistica, Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Questo elaborato è qualcosa di più di un aggiornamento monografico: se da una parte contiene tutte le informazioni (o le incertezze) che è utile conoscere, dall'altro costituisce un consistente contributo casistico e nello stesso tempo l'avvio di un lavoro collaborativo (il Registro Italiano) in cui tutti aiutano tutti. La sindrome di Shwachman-Diamond è una malattia rara (56 pazienti identificati in Italia, circa uno per milione di abitanti); tuttavia è una malattia ben conosciuta dai pediatri, e non è possibile non tenerla in considerazione nella diagnosi differenziale dei ritardi di crescita (e dei ritardi psicomotori e delle neutropenie). È inoltre una malattia che si cura, anche se non la si guarisce.

IL NOTO E IL NON NOTO DELLA SINDROME DI SHWACHMAN

La sindrome di Shwachman-Diamond (SDS) è una malattia ereditaria caratterizzata da insufficienza del pancreas esocrino e da alterazioni ematologiche legate a disfunzione midollare, principalmente una neutropenia costante o intermittente, meno frequentemente una piastrinopenia e un'anemia, più raramente mielodisplasia e leucemia. A queste anomalie si possono associare, con frequenza variabile, una bassa statura, alterazioni scheletriche, infezioni ricorrenti, ritardo psicomotorio e deficit intellettivo.

Si tratta di una malattia rara, la cui incidenza riportata in letteratura varia da 1:100.000 a 1:200.000 nati vivi^{1,2}, ma è verosimile che si tratti di una sottostima.

Studi di segregazione confermano la trasmissione autosomica recessiva della malattia³. La segnalazione di una

SHWACHMAN-DIAMOND SYNDROME: A COLLABORATIVE STUDY (Medico e Bambino 21, 85-89, 2002)

Key words

Shwachman-Diamond syndrome, Registry, Rare diseases, Epidemiology

Summary

Shwachman-Diamond (SD) syndrome is a genetic disease inherited as an autosomal-recessive character, with quite variable clinical expression, course and prognosis. The mechanisms of the disease are still not well understood, but effective symptomatic treatment is available. The Authors describe the epidemiology of the disease as derived from the data collected through the development of an Italian registry, and underline the importance of networking and collaboration among specialists to provide optimal and consistent management of cases across the country. 56 cases were identified (1 per 1 million residents). Although the identification of all cases may not yet be complete, this is the largest available national series of SD syndrome.

traslocazione bilanciata, t(6;12)(q16.2;q21.2), in un paziente affetto da SDS che aveva fatto ipotizzare la localizzazione del gene candidato su uno di questi cromosomi^{4,5}, non ha trovato conferma in studi su più ampia casistica⁶. È molto recente la comunicazione⁷ della possibile localizzazione del gene

candidato sul cromosoma 7.

La patogenesi della malattia non è nota e diverse ipotesi sono state avanzate per cercare di ricondurre a un unico difetto le varie manifestazioni cliniche della sindrome. Alcuni autori hanno supposto un deficit di rame nella vita endouterina^{8,9}, altri alterazioni dei

microtubuli e microfilamenti¹⁰, mentre una fragilità cromosomica è stata descritta in alcuni studi, ma negata in altri¹¹⁻¹⁴.

L'espressività clinica della malattia varia da caso a caso e, nello stesso paziente, alcune manifestazioni possono regredire, altre peggiorare o comparire con l'età.

L'insufficienza pancreatica, che in genere si rende manifesta nei primi anni di vita con i sintomi tipici della maldigestione, può essere identificata anche con test indiretti di funzionalità pancreatica (misura della steatorrea, dosaggio degli enzimi pancreatici sierici e determinazione della chimotripsina o elastasi fecale).

Con gli anni, però, a differenza di quanto avviene nella fibrosi cistica (FC), si sviluppa in quasi la metà dei casi un compenso digestivo, con possibile normalizzazione dei test indiretti di funzione pancreatica, che permette la sospensione della terapia sostitutiva. In questi casi solo una misura dell'output enzimatico pancreatico dopo stimolo ormonale e/o il reperto di lipomatosi possono confermare il danno pancreatico^{2,9,15-17}.

Le anomalie ematologiche costituiscono, come l'insufficienza pancreatica, un sintomo pressoché obbligatorio. I quadri di citopenia possono variare da una neutropenia isolata, costante o intermittente, a una meno frequente piastrinopenia o anemia fino alla pancitopenia. Più rare l'insorgenza di mielodisplasia e la leucemia, le cui frequenze sono molto variabili a seconda delle casistiche^{9,10,15,18}.

Le alterazioni ossee più comuni comprendono alterazioni costali evidenti nei primi anni di vita con tendenza alla regressione, e la displasia metafisaria che può rendersi manifesta dopo i primi anni di vita e che va monitorata nel tempo per il possibile instaurarsi di deformità importanti. Tra le altre anomalie ossee descritte, ricordiamo il ritardo della maturazione scheletrica, le alterazioni vertebrali, la clinodattilia, la sindattilia e la duplicazione della falange distale del pollice^{19,20}.

Le infezioni possono essere molto frequenti e severe (ascessi, setticemie) specie nei primi anni di vita, ma con

l'aumentare dell'età in genere non costituiscono più un problema rilevante.

La bassa statura è una caratteristica della sindrome, non imputabile alle alterazioni ossee. Sporadiche sono le segnalazioni di deficit di GH con controvertuta utilità della terapia sostitutiva^{21,22}.

Ritardi dello sviluppo e deficit intellettivi vengono riportati in letteratura con frequenza variabile¹.

È probabile che l'ampia variabilità del fenotipo e la modificazione del quadro clinico con l'età siano alla base di quelle difficoltà diagnostiche che verosimilmente provocano una sottostima della reale incidenza della malattia. Se non diagnosticata nei primi anni di vita, l'instaurarsi di un compenso digestivo con normalizzazione dei test indiretti di funzionalità pancreatica può rendere la diagnosi difficoltosa, venendo a mancare la facile identificazione di una delle caratteristiche fondamentali della sindrome, ossia l'insufficienza pancreatica.

La prognosi della malattia è condizionata nei primi anni di vita dal controllo delle infezioni, reso più agevole dopo la disponibilità del G-CSF e successivamente dalle complicanze ematologiche. L'incertezza circa la reale frequenza di mielodisplasia e di leucemia in questi pazienti per le forti discrepanze presenti in letteratura rende difficile stabilire quale sia il migliore follow-up ematologico, anche in considerazione dell'invasività dei test midollari.

Alcuni aspetti sono da chiarire anche in campo terapeutico dove, ad esempio, la sicurezza del G-CSF è ancora dibattuta, le indicazioni al trapianto di midollo sono ancora maldefinite e la possibile aumentata tossicità in questi pazienti di alcuni farmaci immunosoppressori necessita di ulteriori verifiche^{18,23,24}.

Solo recentemente sono state elaborate e proposte delle linee guida italiane per la diagnosi, la terapia e il follow-up dei pazienti affetti da SDS²⁵.

I DATI DELLA LETTERATURA

Come appare evidente da questa breve sintesi, a distanza di più di trenta anni dalla prima segnalazione, la SDS presenta ancora molti aspetti non chiariti, in particolare la reale incidenza, il difetto di base, l'evoluzione clinica e la sicurezza di alcuni presidi terapeutici.

L'impossibilità, che dura ormai da molti anni, di rispondere a questi interrogativi dipende, almeno in parte, dalla scarsa numerosità delle casistiche che i vari gruppi di ricercatori hanno avuto modo di studiare.

Se prescindiamo dalle segnalazioni di casi isolati, il primo lavoro che descrive le manifestazioni cliniche della malattia su una casistica di 21 pazienti è quello di Aggett nel 1980¹⁰. Devono passare sedici anni prima che il gruppo di Toronto segnali la storia clinica di 25 pazienti seguiti presso la clinica canadese⁹; nel '99 lo stesso gruppo descrive 88 pazienti arruolati in tutto il mondo ai fini di studi genetici¹⁵.

In *Figura 1* è rappresentato il range della frequenza delle più comuni manifestazioni cliniche della malattia riportata in letteratura, range molto ampio, proprio a sottolineare l'estrema variabilità fenotipica della SDS. Nella *Tabella I* vengono elencati alcuni sintomi descritti con minor frequenza in pazienti con SDS o in casi isolati; se si tratti di manifestazioni proprie della malattia o di associazioni casuali potrà essere stabilito solo da analisi su più ampie casistiche^{9,10,15,22,26,27}.

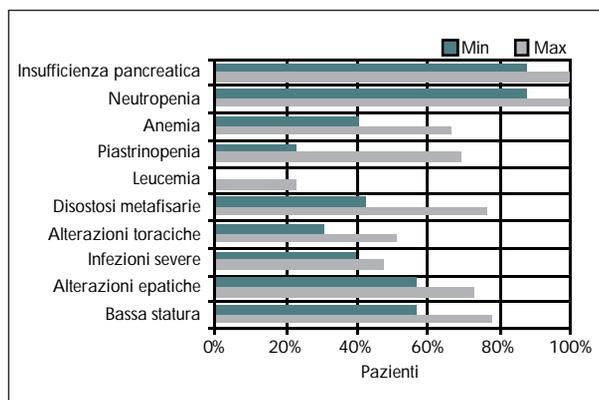


Figura 1. Range della frequenza delle più comuni manifestazioni cliniche della SDS: dati della letteratura.

SINTOMI PIÙ RARAMENTE ASSOCIATI ALLA SDS

| | Casi segnalati* |
|--|-----------------|
| <i>Alterazioni cutanee</i> | 62% |
| - ittiosi | |
| - eczema | |
| - distrofia alle unghie e ai capelli | |
| <i>Turbe della dentizione</i> | 10-43% |
| - ritardata eruzione dei denti permanenti | |
| - ritardo nella perdita dei denti di latte | |
| - displasia dentaria | |
| <i>Alterazioni renali</i> | 3-12% |
| - malformazioni renali | |
| - acidosi tubulare | |
| - nefrocalcinosi | |
| Ipospadi | + |
| Criptorchidismo | + |
| Fibrosi miocardica | + (13 casi) |
| Retinite pigmentosa | 5% |
| Sordità | 19% |
| Diabete | 1-5% |
| Malattia di Hirschsprung | + |
| Difetto di killing dei granulociti | + |
| Difetto di immunoglobuline | + |

*Qualora l'alterazione sia stata valutata su casistiche superiori a 20 pazienti è stato riportato in tabella il valore percentuale. Il segno "+" indica la segnalazione del disturbo solo in casi isolati.

Tabella I

UN REGISTRO ITALIANO PER LA SINDROME DI SHWACHMAN-DIAMOND

La creazione di un Registro Italiano nasce dall'esigenza di raccogliere una casistica omogenea e di numerosità sufficiente ad approfondire le problematiche precedentemente esposte, ma si pone anche gli obiettivi di realizzare un censimento dei casi conosciuti e seguiti in Italia, di identificare quali siano le strutture di riferimento, e infine di creare delle linee guida per la diagnosi, il trattamento e il follow-up di questi pazienti. A breve termine il Registro deve servire a valutare l'incidenza della SDS nella popolazione italiana, definirne il fenotipo, studiare la storia naturale della malattia e formulare ipotesi di ricerca, mentre come obiettivo a più lungo termine ci proponiamo di verificare l'efficacia di alcune terapie che a tutt'oggi non trovano consenso unanime.

Per il reclutamento dei casi di SDS conosciuti in Italia sono stati contattati colleghi operanti presso Strutture Sa-

nitare a diverso indirizzo specialistico (Pediatria, Gastroenterologia pediatrica, Centri Regionali per la Fibrosi Cistica, Emato-Oncologie pediatriche), in quanto per l'ampio corredo sintomatologico e per la diversa espressività delle varie manifestazioni cliniche i pazienti affetti da SDS possono essere presi in carico da vari Servizi specialistici.

La campagna di sensibilizzazione all'iniziativa è avvenuta per tappe successive. I primi operatori ad essere coinvolti sono stati i pediatri gastroenterologi e i medici operanti presso i Centri per la Fibrosi Cistica, proprio perché l'esordio classico della SDS è la scarsa crescita legata alla maldigestione. Una volta accertata l'insufficienza digestiva, il test del sudore diviene un test diagnostico imprescindibile per escludere la FC, prima causa di insufficienza pancreatica nel bambino. Successivamente sono stati contattati gli ematologi pediatri, in quanto ritenevamo che alcuni bambini, soprattutto dopo i primi anni di vita, potessero verosimilmente essere giunti alla diagnosi principalmente sulla base del quadro ematologico.

La neonata associazione dei genitori di pazienti affetti da SDS (Associazione Italiana Sindrome di Shwachman, AISS) ha collaborato attivamente nell'opera di sensibilizzazione e ha permesso il reclutamento di numerosi casi.

L'informazione circa la creazione di un Registro Nazionale è avvenuta nel corso di incontri scientifici, grazie ad annunci su riviste scientifiche e tramite lettere a colleghi iscritti ad alcune società scientifiche (pediatri, gastroenterologi pediatri, onco-ematologi pediatri).

A tutti i medici che segnalavano di avere in cura pazienti affetti da SDS è stato inviato un questionario composto da una scheda anagrafica, una scheda clinica, volta a raccogliere informazioni sui sintomi d'esordio e sull'evoluzione delle manifestazioni cliniche nel tempo (dati retrospettivi), e una scheda per la terapia. È in fase di attivazione un progetto prospettico che prevede la compilazione di una scheda annuale di follow-up.

Le famiglie sono state informate del-

l'iniziativa, ed è stato chiesto loro il consenso alla trasmissione dei dati al registro. Le informazioni raccolte sono state centralizzate e computerizzate.

IL PUNTO SUL REGISTRO ITALIANO

Sono complessivamente pervenute 71 segnalazioni di casi affetti da SDS: 28 da parte di Centri Regionali per la Fibrosi Cistica, 15 da Reparti di Pediatria, 14 da Reparti di Ematologia, 6 da Reparti di Gastroenterologia, 5 da parte di medici di base e 3 casi da Reparti di Neonatologia.

Attualmente i pazienti arruolati sono 56 (32 maschi e 24 femmine). La segnalazione dello stesso caso da parte di più strutture dipende dal fatto che, trattandosi di una malattia che colpisce più organi e apparati con fenotipi a volte molto diversi e almeno in parte età correlati, questi pazienti possono far riferimento a diverse figure specialistiche e, in caso di insorgenza di alcune complicanze specifiche, devono essere affidati a strutture specialistiche, come ad esempio a Centri di Emato-Oncologia o a specialisti ortopedici. Non meraviglia che più di un terzo delle segnalazioni siano pervenute da Centri per la Fibrosi Cistica, in quanto la quasi totalità dei casi ha effettuato accertamenti per escludere la FC (test del sudore e/o analisi delle mutazioni del gene CFTR) e il 96% dei pazienti presenta sintomi riferibili a malassorbimento al momento della diagnosi.

I Centri di Emato-Oncologia hanno segnalato 13 pazienti con complicanze ematologiche: di questi 12 erano già stati diagnosticati presso altre strutture, mentre un caso era giunto all'osservazione esclusivamente per un problema ematologico.

La Tabella II mostra la distribuzione dei pazienti per regione di residenza. Come appare evidente, segnalazioni ci sono pervenute da quasi tutte le regioni, anche se la maggior parte dei pazienti attualmente conosciuti risiede al centro-nord.

In 7 famiglie vi è più di un figlio affetto, in 26 almeno un fratello sano, nelle rimanenti il bambino affetto da SDS è figlio unico.

DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI
AFFETTI DA SDS PER REGIONE
DI RESIDENZA

| | N° pazienti |
|-----------------------|-------------|
| Friuli-Venezia Giulia | 4 |
| Veneto | 7 |
| Lombardia | 8 |
| Piemonte | 6 |
| Emilia-Romagna | 3 |
| Toscana | 5 |
| Umbria | 3 |
| Marche | 5 |
| Abruzzo | 2 |
| Campania | 4 |
| Calabria | 2 |
| Sicilia | 5 |
| Sardegna | 1 |

Tabella II

L'età mediana di diagnosi è 1 anno (range 0,1-15,9 anni); nell'84% dei casi la diagnosi è stata formalizzata entro i 2 anni di vita, ma in un caso è stata piuttosto tardiva (15,9 anni). Si tratta di un paziente di bassa statura, con familiarità per SDS, che ha presentato una importante piastrinopenia e che successivamente ha sviluppato una mielodisplasia.

Cinque pazienti sono deceduti a una età mediana di 6 mesi (range 2-15 mesi), 3 per sepsi, 1 per insufficienza respiratoria e 1 per insufficienza midollare.

La distribuzione attuale per età dei pazienti seguiti è rappresentata in *Figura 2*. Il paziente più "vecchio" noto al registro ha attualmente 31 anni.

CONFRONTO CON LA LETTERATURA

Un confronto della frequenza delle varie manifestazioni cliniche della malattia nei pazienti italiani con i dati della letteratura non è agevole, in quanto non sempre viene esplicitato nei lavori pubblicati se i sintomi descritti erano già presenti al momento della diagnosi o comparsi nel corso del follow-up. Come è noto, molti sintomi tendono a regredire con l'età, altri compaiono dopo i primi anni di vita e pertanto è fondamentale conoscere il momento di valutazione del paziente. Nella *Figura 3* viene confrontata, pur con le difficoltà su esposte, la frequenza delle più comuni

manifestazioni cliniche riscontrate nei casi identificati dal Registro rispetto alla letteratura.

Le maggiori discrepanze riguardano l'incidenza di leucemia: 4% nei pazienti italiani rapportato al 24% nella casistica di Smith¹⁸. Non riteniamo che il tempo di osservazione sia stato particolarmente breve (follow-up medio 9,7 anni) da giustificare la ridotta incidenza di malattia osservata nei casi italiani. Non è possibile su questi dati fare nessuna speculazione, anche in considerazione del basso numero di aspirati midollari eseguiti (15/56) e, di conseguenza, delle scarse informazioni disponibili sulla citogenetica. Una causa di queste discrepanze potrebbe dipendere dall'uso più contenuto (28%) del G-CSF nei pazienti italiani (anche se l'effetto "negativo" del G-CSF è ancora non dimostrato).

La minor frequenza di bassa statura riscontrata nella nostra casistica è legata al recupero staturale, dopo l'avvio della supplementazione con estratto pancreatico, che si è verificato nel 53% dei pazienti con statura al di sotto del 3° percentile al momento della diagnosi. Questo dato farebbe supporre che la malnutrizione cronica abbia corso, almeno in parte, a un'alterata crescita staturale. Da ciò deriva la necessità della massima sensibilizzazione a una diagnosi precoce della malattia.

CONCLUSIONE

I pazienti attualmente arruolati dal Registro Italiano costituiscono la casistica nazionale più numerosa descritta in letteratura, e, ad oggi, quello italiano è, a nostra conoscenza, l'unico Registro Nazionale attivato per questa patologia. È verosimile che alcuni casi di SDS siano attualmente non diagnosticati per la difficoltà di dimostrare, con test non invasivi, la

disfunzione pancreatica in una buona percentuale di pazienti dopo i primi anni di vita. È altresì possibile che altri casi non siano ancora stati segnalati al Registro, vista la sua recente costituzione e la difficoltà di raggiungere, con un'ampia campagna di sensibilizzazione, tutti i diversi specialisti (ortopedici, ematologi dell'adulto, endocrinologi, neuropsichiatri ecc.) che possono avere in carico questi pazienti. È pensabile pertanto che i casi censiti siano destinati ad aumentare nel tempo, e solamente dopo una più ampia e parcelare pubblicizzazione di questa iniziativa sarà possibile fare delle stime sulla reale frequenza della malattia in Italia.

Nel frattempo il Registro offre l'opportunità di avere a disposizione una casistica ampia e omogenea per poter studiare il fenotipo della malattia, la sua storia naturale, e poter condurre studi ad hoc su aspetti specifici ancora poco noti.

L'obiettivo di attirare l'interesse dei clinici coinvolti nell'assistenza di questi pazienti attorno al Registro e di elaborare delle linee guida comuni per la diagnosi, il trattamento e il follow-up di

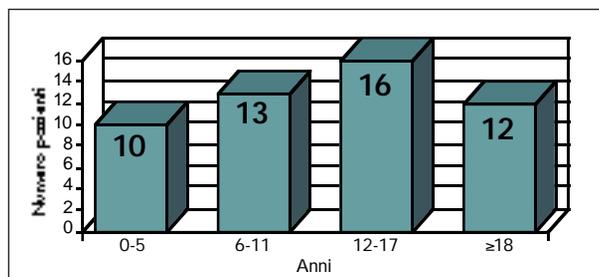


Figura 2. Distribuzione per età dei pazienti affetti da SDS attualmente in follow-up.

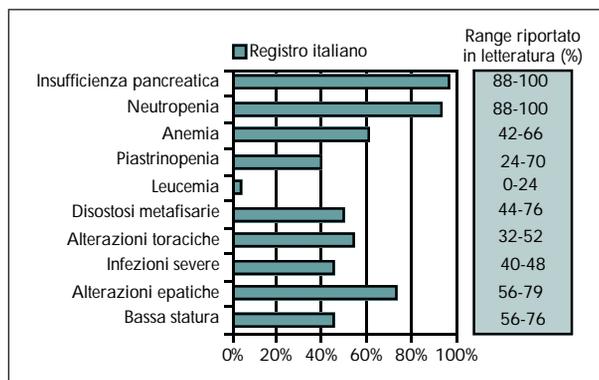


Figura 3. Frequenza delle più comuni manifestazioni cliniche della SDS riscontrate nei pazienti italiani e confronto con i dati riportati in letteratura.

questi pazienti, è stato recentemente raggiunto. La strada verso la conoscenza di questa complessa patologia è ancora lunga, ma un primo importante passo è già stato compiuto.

Informazioni utili

Per segnalare casi al Registro Italiano: se seguite uno o più pazienti con sindrome di Shwachman e desiderate segnalarlo al Registro Italiano Sindrome di Shwachman, potete contattare la:
dott.ssa Luisella Giglio
Centro Regionale Fibrosi Cistica
IRCCS Burlo Garofolo
34100 Trieste
telefono 040-3785306
e-mail: giglio@burlo.trieste.it

Vi verrà spedita una scheda per la raccolta dati e un foglio per il consenso informato. I medici che segnalano casi vengono tenuti costantemente informati sui dati del Registro e sulle iniziative scientifiche relative alla SDS.

Associazione Italiana Sindrome di Shwachman (AISS):

Presidenza: tel 0437-1228693

e-mail: aiss@iol.it

Comitato Scientifico: tel 045-8072370

e-mail: gianni.mastella@mail.azosp.vr.it

Bibliografia

- Kent A, Murphy GH, Milla P. Psychological characteristics of children with Shwachman syndrome. Arch Dis Child 1990; 65:1349-52.
- Cipolli M, D'Orazio C, Delmarco A, Marchesini C, Miano A, Mastella G. Shwachman's syndrome: Pathomorphosis and long-term outcome. JPGN 1999;29:265-72.
- Ginzberg H, Shin J, Ellis L, Goobie S, Morrison J, Corey M, Durie PR, Rommens JM. Segregation Analysis in Shwachman-Diamond syndrome: Evidence for Recessive Inheritance. Am J Hum Genet 2000;66:1413-6.
- Masuno M, Imaizumi K, Nishimura G, Nakamura M, Saito I, Akagi K, Kuroki Y. Shwachman syndrome associated with de novo reciprocal translocation t(6;12) (q16.2; q21.2). J Med Genet 1995;32:894-5.
- Masuno I, Kumano Y, Okawa A, et al. Cloning of translocation breakpoints associated with Shwachman syndrome and identification of a candidate gene. Clin Genet 1999;55:466-72.
- Goobie S, Morrison J, Ginzberg H, et al. Exclusion of linkage of Shwachman-Diamond Syndrome to chromosome regions 6q and 12q implicated by a de novo translocation. Am J Med Genet 1999;85:171-4.
- Rommers J. Genetics-Recent developments. Atti First International Meeting Shwachman Diamond Syndrome. Verona, 2001.
- Paterson CR, Wormsley KG. Hypothesis: Shwachman's syndrome of exocrine pancreatic insufficiency may be caused by neonatal copper deficiency. Ann Nutr Metabol 1988; 32:127-32.
- Mack DR, Forstner GG, Wilschanski M, et al. Shwachman Syndrome: exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. Gastroenterology 1996;111:1593-602.
- Aggett PJ, Cavanagh NP, Matthew DJ, et al. Shwachman's syndrome: a review of 21 ca-

ses. Arch Dis Child 1980;55:331-47.

11. Tada H, Ri T, Yoshida H, et al. A case of Shwachman syndrome with increase spontaneous chromosome breakage. Hum Genet 1987;77:289-91.

12. Hershkovits B, Dagan J, Freier S. Increase spontaneous chromosomal breakage in Shwachman syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:449-50.

13. Fraccaro M, Scappaticci S, Aricò M. Shwachman syndrome and chromosome breakage. Hum Genet 1988;79:194

14. Koiffmann CP, Gonzalez CH, Souza DH, et al. Is Shwachman syndrome a chromosome breakage syndrome? Hum Genet 1991;87:106-7.

15. Ginzberg H, Shin J, Ellis L, et al. Shwachman syndrome: Phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. J Pediatr 1999;135: 81-8.

16. Lacaille F, Mani TM, Brunelle F, et al. Magnetic Resonance Imaging for diagnosis of Shwachman's Syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;23:599-603.

17. MacMaster S, Cummings TM. Computed tomography and ultrasonography findings for an adult with Shwachman syndrome and pancreatic lipomatosis. Can Assoc Radiol J 1993;44:301-3.

18. Smith OP, Hann IM, Chessells JM, et al. Haematological abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome. British J Haematology 1996;94:279-84.

19. Sunil Dhar, Anderton JM. Orthopaedic features of Shwachman Syndrome. J Bone and Joint Surgery 1994;76:278-82.

20. Dror Y, Durie P, Marcon P, et al. Duplication of distal thumb phalanx in Shwachmann Diamond syndrome. Am J Med Gen 1998; 78:67-9.

21. Kornfeld S, Kratz J, Diamond F, et al. Shwachman-Diamond syndrome associated with hypogammaglobulinemia and growth hormone deficiency. J Allergy Clin Immunol 1995;96:247-50.

22. Goeteyn M, Oranje AP, Vuzevski VD, et al. Ichthyosis, exocrine pancreatic insufficiency, impaired neutrophil chemotaxis, growth retardation and metaphyseal dysplasia. Arch Dermatol 1991;127:225-30.

23. Faber J, Lauener R, Wick F, et al. Shwachman-Diamond syndrome: Early bone marrow transplantation in patient and new clues to pathogenesis. Eur J Pediatr 1999;158:995-1000.

24. Weinblatt ME, Scimeca P, James-Herry A, et al. Transformation of congenital neutropenia into monosomy 7 and acute non-lymphoblastic leukemia in a child treated with granulocyte colony-stimulating factor. J Pediatr 1995;126:263-5.

25. Associazione Italiana Sindrome di Shwachman. Linee guida di diagnosi, terapia e follow-up per la sindrome di Shwachman. Riv Ital Pediatr 2001;27:26-9.

26. Savilahti E, Rapola J. Frequent myocardial lesions in Shwachman's syndrome. Eight Fatal cases among 16 Finnish Patients. Acta Paediatr Scand 1984;73:642-51.

27. Rybojad M, Cambiaghi S, Vignon-Pennamen MD, et al. Nutritional deficiency and the skin in Shwachman syndrome. Br J Derma 1996;135:330-45.

NORME REDAZIONALI

Di regola, gli articoli pubblicati sono commissionati dalla Redazione all'Autore. Tuttavia, contributi non preordinati, coerenti con la linea editoriale della Rivista, che pubblica prevalentemente articoli sulla pediatria ambulatoriale e generalistica, per lo più di aggiornamento, ma anche su esperienze personali o di gruppo, o di riflessione, o di casistica ("Perché si sbaglia", "Rubrica iconografica", "Oltre lo specchio"), o di politica sanitaria, sono sicuramente molto graditi.

□ Gli articoli e le lettere vanno inviati alla Redazione di *Medico e Bambino*, presso la Società editrice: **Medico e Bambino**, via S. Caterina 3
34122 Trieste. Tel 040 3728911
Fax 040 7606590

È possibile l'invio anche per e-mail:
redazione@medicoebambino.com

□ Le dimensioni ideali dei contributi sono dell'ordine delle 15.000 battute (6-8 cartelle a macchina, 3-4 cartelle in videoscrittura), oltre alle illustrazioni (diapositive, disegni, grafici, tabelle) per le quali non c'è limitazione (si prega di contrassegnare chiaramente le immagini, fornirle di didascalia, segnalare in quale punto del testo vanno citate). Per la rubrica iconografica, tra testo e immagini, lo spazio totale è quello di due facciate di rivista (circa 6000 battute di testo più illustrazioni). Indicare anche i nomi di battesimo degli Autori dell'articolo. La bibliografia va redatta in ordine di citazione. Il numero d'ordine della citazione va indicato nel testo; la voce bibliografica comprenderà i nomi degli Autori fino al quarto, il titolo dell'articolo o del libro, il nome della rivista secondo le abbreviazioni internazionali, l'anno, l'indicazione del volume, la prima pagina e l'ultima del testo, nell'ordine. Nella bibliografia le abbreviazioni, anche dei nomi degli Autori, non necessitano del punto.

□ Se il contributo è in videoscrittura, l'invio del relativo dischetto (o del file per e-mail) sarà particolarmente gradito. Se il file viene inviato per e-mail, le immagini relative dovrebbero essere inviate anche via fax o posta.

□ La accettazione (o la non accettazione) del contributo sarà comunicata all'Autore. La Redazione si riserva la possibilità di effettuare operazioni superficiali di editing, che, se di qualche consistenza, verranno sottoposti all'Autore. Le lettere saranno accettate in tutti i casi, e pubblicate quanto prima possibile. Per le lettere è opportuno che le dimensioni non superino le 3000 battute (una cartella in videoscrittura); in caso contrario è possibile che qualche taglio risulti necessario, senza modificare la sostanza del contenuto.

PAGINE ELETTRONICHE

Le pagine elettroniche di M&B ospitano:

Contributi originali (2-4 a numero), suddivisi in due sezioni (rispettivamente: "Casi clinici contributivi" e "Ricerca"). I lavori pubblicati in questa sezione sono sottoposti a verifica da parte di un gruppo di referenze e, se accettati, pubblicati per estenso on line e in abstract sulla pagina verde ENTRO 90 GIORNI DALL'INVIO. Il lavoro originale deve essere inviato in dischetto o meglio per e-mail, non deve superare le 9000 battute (circa 3 cartelle di PC), può contenere inoltre illustrazioni e una bibliografia secondo i criteri generali della rivista. L'abstract sarà elaborato in redazione. Un summary in lingua inglese accompagnerà la pubblicazione sia in abstract che in estenso, "on line". Gli articoli sono archiviati, citabili, validi a tutti gli effetti come pubblicazioni. L'indice di lettura è ragionevolmente alto (circa 300 "visitatori" al giorno). I contributori riceveranno 5 estratti della pubblicazione in estenso.

