



**QUESTO SITO WEB NON FORNISCE CONSULENZA MEDICA:** *Il contenuto del presente documento è solo a scopo informativo e non è inteso per sostituire la consulenza medica professionale, la diagnosi o il trattamento, e non deve essere usato come standard di cura medica.*

**UNA NOTA PER GLI OPERATORI SANITARI:** *La sindrome di Snyder-Robinson è una malattia estremamente rara. Al momento della stesura di questo documento, siamo a conoscenza di meno di un centinaio di casi in tutto il mondo. Di conseguenza, la letteratura medica esistente fornisce una descrizione limitata della malattia. Speriamo che le informazioni riportate in queste pagine consentano agli operatori di considerare alcune utili analisi e valutazioni che altrimenti non sarebbero state evidenti, sulla base di un riesame delle cartelle dei pazienti SRS nel nostro Natural History Study. Le considerazioni per queste analisi suggerite non sono esaustive, pertanto saremo lieti di ricevere feedback dagli operatori. Se il vostro paziente SRS è attualmente arruolato nel nostro Natural History Study, vi invitiamo a presentare i dati medici in corso al Natural History Study. Ciò contribuirà ad ampliare le informazioni per altri medici, ricercatori e altri pazienti SRS - anche la cura di routine può aiutare a indicare una tendenza. Se il vostro paziente SRS NON è attualmente arruolato nel Natural History Study, incoraggiatelo ad aiutare gli altri condividendo i suoi dati medici. Per inviare la richiesta di partecipazione [cliccare qui](#).*

*Grazie per la cura prestata ai nostri membri della famiglia SRS e per i vostri contributi alla comunità SRS!*

Operatori sanitari:

Lo scopo di questo documento è aiutare i medici e altri operatori sanitari nella gestione quotidiana dei problemi medici complessi che si presentano nei pazienti affetti dalla sindrome di Snyder-Robinson (SRS). Invitiamo anche la comunità medica a raccogliere un maggior numero di dati che contribuiranno all'espansione del fenotipo SRS, che ha una variabilità considerevole.



La sindrome di Snyder-Robinson è stata descritta nella letteratura e osservata da esperti clinici per mostrare vari riscontri clinici, ai quali si può fare riferimento nelle GeneReviews® aggiornate: Schwartz CE, Peron A, Kutler MJ. Snyder-Robinson Syndrome. 27 giugno 2013 [Aggiornate il 13 febbraio 2020]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Disponibile nel sito: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144284/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144284/). Di seguito, è riportato un elenco di risultati osservazionali riscontrati nella popolazione SRS. Queste osservazioni sono concepite a fini di valutazione e sono elencate con un approccio "di sistema". Alcuni di questi risultati non hanno una chiara rilevanza clinica, ma sono stati riportati dalle famiglie e/o riferiti dai medici. Molti di questi risultati sono discussi nell'articolo di GeneReviews® di cui sopra. Considerazioni aggiuntive sono menzionate qui per aiutare i medici nella loro valutazione e trattamento del paziente SRS, prestando attenzione a ulteriori dettagli che possono essere meno comunemente osservati. Nelle malattie rare, è spesso utile per le famiglie e gli operatori sanitari essere consapevoli di ciò che è stato riportato anche aneddoticamente per fornire alcune indicazioni per la cura e, potenzialmente, alcune rassicurazioni.

### **Rassegna generale dei sistemi:**

**Costituzione** - Monitorare peso, lunghezza, altezza e circonferenza della testa. La maggior parte dei pazienti SRS ha un habitus corporeo astenico (magro, esile) e molti hanno una storia di mancata crescita che richiede un intervento. Alcuni pazienti presentano macrocefalia. Attualmente non esiste un grafico di crescita specifico per il paziente SRS. La valutazione dello sviluppo deve includere le tappe motorie, adattive, cognitive e della parola/linguaggio. Si raccomanda una valutazione per un intervento precoce e per un'educazione speciale.

**Sonno** – Sono stati riferiti modelli di sonno anomali in pazienti SRS. Questi rapporti sono di natura variabile e non specifica; il significato non è noto in questo momento, ed è menzionato qui a fini informativi. Si raccomanda di documentare qualsiasi anomalia del sonno nella cartella clinica a scopo di monitoraggio per aiutare a determinare la natura di questo sintomo.

**Dolore** – I genitori di pazienti SRS hanno espresso preoccupazione per il "dolore" avvertito dal proprio figlio, la cui eziologia finora è incerta. Spesso questi episodi di dolore sono intermittenti ma abbastanza significativi da giustificare valutazioni mediche. Questi eventi sono stati elaborati dal medico di base senza che ne sia stata identificata una causa specifica. Sarebbe utile per questi pazienti rivolgersi al medico al momento della comparsa di episodi di dolore. Il personale curante dovrebbe documentare/registrare la natura dei disturbi, la qualità del dolore, il momento/la durata del dolore e ciò che lo allevia o l'aggrava. Il medico deve usare un approccio sistematico per la valutazione.

**Sudorazione** - L'ipo- o iperidrosi, se presente, sembra essere un disturbo incidentale, il cui significato è attualmente in fase di studio. È menzionato qui perché l'iperidrosi, se presente, può essere di varia natura. Si dovrebbero prendere in considerazione studi di screening per escludere altre condizioni mediche, ad es. ipoglicemia, malattie della tiroide e altri squilibri ormonali. Le raccomandazioni sono di valutare clinicamente, documentare e osservare questo disturbo se presente.

### **Neurologia**

**Crisi convulsive** – Le crisi convulsive differiscono per tipo e intensità e sono spesso presenti nella prima infanzia. Gli EEG devono essere monitorati in modo appropriato secondo le raccomandazioni del neurologo. La gravità, la frequenza e il successo del trattamento variano. Il trattamento medico delle crisi convulsive ha avuto successo, ma in alcuni pazienti sono risultate refrattarie al trattamento e richiedono regimi anticonvulsivanti multipli. Sono stati utilizzati con un discreto successo i seguenti farmaci: clobazam, levetiracetam, acido valproico e rufinamide. Inoltre, in alcuni pazienti si sono utilizzati carbamazepina e fenobarbital. L'epilessia deve essere trattata da un neurologo esperto nel trattamento delle crisi che dovrà adattarlo alle esigenze specifiche del paziente. Ad esempio, è noto che alcuni farmaci antiepilettici possono ridurre la densità ossea. Questi agenti andrebbero evitati se possibile a causa del potenziale peggioramento dell'osteoporosi sottostante e dell'aumento del rischio di



fratture spontanee. Molti farmaci antiepilettici hanno effetti collaterali e si raccomanda alle famiglie di collaborare con il medico curante per bilanciare i rischi dell'epilessia, il suo trattamento e la SRS. È importante disporre di studi di laboratorio di base prima di avviare qualsiasi regime antiepilettico al fine di monitorare la funzione epatica e renale, poiché alcuni pazienti SRS sono a rischio di complicanze correlate.

**Ipotonia** – Nei pazienti SRS è stata documentata la presenza di ipotonia secondaria allo scarso sviluppo muscolare. La perdita di massa muscolare avviene anche in soggetti maschi in regime ambulatoriale, suggerendo che tale perdita deriva probabilmente da un difetto sottostante, piuttosto che dalla semplice mancanza di attività. Si raccomanda un intervento precoce con la terapia occupazionale e fisica per aiutare a mantenere la mobilità.

**Cervello** – Nei pazienti SRS si sono riscontrate varie anomalie cerebrali. Gli studi con RM devono essere monitorati per individuare le caratteristiche atipiche, comprese le calcificazioni, i cambiamenti della materia bianca, il corpo calloso sottile e l'allargamento minimo dei ventricoli.

**Progressione** - Non è chiaro se si verifichi un declino neurologico progressivo. Sono stati segnalati casi di pazienti che hanno perso abilità precedentemente acquisite. Si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti con SRS per delineare ulteriormente la natura stabile o progressiva del loro esame neurologico.

### **Oftalmologia**

La disfunzione cerebrale deve essere valutata per escludere un danno visivo corticale nei pazienti SRS con problemi visivi che non sono specificamente riconducibili alla fisiologia delle strutture oculari, alla rifrazione o al movimento oculare anomalo.

**Compromissione visiva corticale (CVI)** – Attualmente, sono stati segnalati pochi casi di pazienti con CVI. Non è chiaro se questa sia una caratteristica della SRS statisticamente significativa, ma è menzionata qui a fini di discussione per incoraggiare i medici ad approfondire la valutazione oftalmologica quando indicato dal punto di vista medico. Per la valutazione di eventuali deficit visivi acquisiti occorre prendere in considerazione esami di neurologia e di oftalmologia pediatrica.

Alcuni sintomi frequenti di CVI includono: incapacità di seguire, mettere a fuoco o inseguire, che può essere di natura intermittente, fotofobia, risposte visive incoerenti con evitamento dello sguardo nei contatti sociali od ottusità dello sguardo. Questi pazienti possono anche presentare una scarsa acuità visiva. I comportamenti sono vari e sono presenti incongruenze nella risposta a stimoli visivi simili. Generalmente i compiti visivi li affaticano e possono avere difficoltà a vedere gli oggetti in un ambiente affollato.

**Miopia** – Sembra che la miopia possa essere un riscontro oftalmologico nei pazienti SRS. Si raccomanda di sottoporre i pazienti SRS a uno screening annuale per questo problema.

Da segnalare altri riscontri/disturbi registrati comprendenti: drusen affollate, nervo ottico pallido, lesione retinica a forma di siluro, retina pigmentata, dolore oculare e fotofobia; tuttavia, al momento non è chiara la significatività per i pazienti SRS.

### **ORL**

È stata riferita una morfologia anomala del palato - palatoschisi/palato stretto e incavato verso l'alto e/o ugola bifida. La valutazione clinica, compresa quella dell'alimentazione, deve essere eseguita quando indicato.

### **Udito**

**Compromissione dell'udito** - Alcuni pazienti con SRS presentano una compromissione sensorineurale e/o conduttiva abbastanza significativa da richiedere l'uso di apparecchi acustici. Alcuni pazienti con SRS presentano perdita dell'udito, che è risultata progressiva. Questi pazienti devono essere monitorati. Deve essere effettuata una valutazione audiologica annuale. Nonostante una valutazione generalmente



normale, sarebbe utile che l'audiologo confrontasse le forme d'onda con l'esame precedente per determinare se si sono verificate piccole variazioni. Sarebbe anche utile monitorare la situazione nel tempo per determinare se la perdita dell'udito è progressiva nel paziente con SRS.

### **Apparato dentale**

Morfologia dentale anomala - Nei pazienti SRS sono state documentate varie situazioni di problemi dentali. Questi includono denti sovraffollati, carie, denti anneriti, ipoplasia dello smalto e denti anomali o a forma di piolo. Gli esami odontoiatrici eseguiti da un dentista pediatrico sono raccomandati ogni 6 mesi a partire dall'eruzione del primo dente o a 12 mesi di età.

### **Pneumologia**

Malattia reattiva delle vie aeree – I pazienti SRS possono avere una storia di asma o asma episodica, ma possono anche presentare una sofferenza respiratoria di eziologia incerta, che richiede un broncodilatatore e/o ossigeno supplementare. Una forma clinica interessante in alcuni pazienti SRS è la presenza di abbondanti secrezioni respiratorie/mucose, di natura piuttosto densa. Questo riscontro non ha attualmente una significatività statistica, ma deve essere seguito con attenzione a causa della drammatica viscosità nella manifestazione. Alcuni pazienti hanno una compromissione respiratoria significativa e/o apnea, che richiedono un supporto aggiuntivo con CPAP/BiPAP. In alcuni pazienti è necessaria una tracheostomia. I regimi di trattamento sono vari e includono steroidi orali, trattamenti nebulizzati con broncodilatatori, soluzione salina ipertonica, acetilcisteina e/o corticosteroidi per inalazione. Alcuni pazienti sono inoltre sottoposti a clearance delle vie aeree tramite aspirazione, fisioterapia toracica e/o ossigeno supplementare, se clinicamente indicato. Ogni paziente SRS con episodi multipli di vie aeree reattive che richiedono una terapia con broncodilatatori o steroidi orali va valutato da uno pneumologo. Inoltre, i pazienti con infezioni respiratorie ricorrenti devono essere valutati da uno pneumologo e da un immunologo. (Vedi i commenti sull'immunologia riportati di seguito).

### **Cardiologia**

Morfologia cardiaca anomala – In alcuni pazienti SRS sono state riferite varie anomalie cardiache strutturali congenite. Non è chiara la significatività statistica rispetto alla popolazione generale, ma dovrebbe essere valutata la necessità di un ecocardiogramma nei pazienti SRS se indicato dal punto di vista medico.

### **Gastroenterologia**

Deficit della crescita – In molti pazienti SRS viene diagnosticato un deficit della crescita ascrivibile a vari motivi. Qualsiasi paziente che non soddisfi i parametri di crescita appropriati va valutato e monitorato. Attualmente, non esiste un grafico di crescita sviluppato specificamente per i pazienti SRS. Questo va preso in considerazione quando si calcola il trend di crescita sui grafici di crescita standard.

Problemi di alimentazione - Molti pazienti con SRS presentano problemi di alimentazione che richiedono un intervento come il posizionamento di un sondino per GT/GJ o una NPT.

Stipsi – La stipsi cronica viene riscontrata nella maggior parte dei pazienti SRS. Questo disturbo non sembra essere legato all'immobilità; sia i pazienti ambulatoriali che quelli non ambulatoriali sono affetti da stipsi cronica. La maggior parte di questi pazienti viene trattata con glicole polietilenico.

I risultati di significatività statistica sconosciuta/incerta includono: diarrea, infiammazione gastrointestinale, malattia da reflusso gastroesofageo, vomito e transaminasi epatiche elevate.

- Diarrea – Alcuni pazienti SRS presentano diarrea intermittente, che può contenere sangue o muco.



- Infiammazione gastrointestinale, ad es. morbo di Crohn, colite e gastrite - In alcuni soggetti SRS si osservano diverse manifestazioni di infiammazione gastrointestinale. (La significatività statistica è al momento sconosciuta).
- Malattia da reflusso gastroesofageo/vomito - MRGE è un'altra manifestazione gastrointestinale al momento con significatività statistica incerta. La valutazione clinica e il trattamento devono essere garantiti.
- Transaminasi epatiche elevate (di natura intermittente) – Questo risultato è stato riscontrato in pochi pazienti SRS, di cui alcuni gravi. È menzionato qui a causa della sua natura intermittente e della necessità di seguire con attenzione gli studi epatici nel tempo.

Nonostante la significatività statistica incerta delle varie manifestazioni gastrointestinali nei pazienti SRS, si raccomanda una valutazione formale di base da parte di un gastroenterologo. Si suggerisce inoltre di seguire gli studi sulla funzionalità epatica a intervalli di routine e durante le malattie come indicato dal punto di vista medico.

### **Urologia**

Urina con polvere biancastra o sedimento – In pazienti SRS è stata riferita la presenza di una polvere biancastra sconosciuta o un sedimento nelle urine, che è stato osservato come un detrito/strato prominente nella vescica nei referti ecografici. (Vedi i commenti di nefrologia riportati di seguito). Attualmente, l'eziologia di questa polvere è incerta. I campioni sono stati riferiti come fosfato di calcio (apatite) conosciuto anche come carbonato di apatite. A causa della presentazione drammatica di questo sedimento in alcuni pazienti, se ne fa menzione in questo documento a scopo informativo. L'analisi microscopica di routine delle urine è raccomandata durante le visite di controllo e dovrebbe essere tenuta presente durante le visite per malattia. Un consulto urologico è raccomandato per l'analisi dettagliata di questo sedimento se indicato dal punto di vista medico.

### **Nefrologia**

In alcuni pazienti SRS è stata riferita la presenza di nefrolitiasi. Un'ecografia renale di screening deve essere presa in considerazione e ripetuta periodicamente per documentare la presenza o l'assenza di calcoli renali e/o anomalie strutturali. La tubulopatia è stata documentata in almeno 3 pazienti. Inoltre, come detto sopra, sono stati riferiti detriti nella vescica, così come sedimenti urinari composti da calcio fosfato/carbonato apatite.

Livello di creatinina correlato alla nefropatia – Si raccomanda di monitorare la creatinina sierica nei pazienti SRS, poiché generalmente hanno una scarsa massa muscolare. Non è raro che i pazienti SRS abbiano una creatinina bassa al basale a causa della ridotta massa muscolare. Un risultato di creatinina indicato come nella norma dai parametri di laboratorio standard può essere falsamente rassicurante mentre in realtà quel livello può essere elevato in relazione alla scarsa massa muscolare. Questo potrebbe essere un importante segno di nefropatia. Quando si controllano i livelli di creatinina, si devono confrontare i cambiamenti di tendenza rispetto ai livelli basali del paziente.

### **Ematologia**

Anemia – L'anemia è stata osservata in alcuni pazienti SRS, più comunemente legata alla carenza di ferro. Vanno presi in considerazione screening di laboratorio per l'anemia.

Trombocitopenia – Sono stati documentati episodi di trombocitopenia neonatale. Attualmente non esiste una raccomandazione per il controllo delle piastrine alla nascita come screening di laboratorio. Se un paziente nasce con una diagnosi di SRS determinata a livello prenatale (a seguito di una precedente conoscenza dell'anamnesi familiare di SRS), sarebbe utile considerare la possibilità di seguire l'andamento delle piastrine alla nascita. Alcuni pazienti SRS hanno avuto una trombocitopenia intermittente di significatività incerta. Occorre prendere in considerazione l'andamento della conta ematica completa di routine come indicato dal medico.



## Endocrinologia

Osteoporosi – Quasi tutti i pazienti SRS hanno un'osteoporosi a esordio precoce e fratture in assenza di traumi. Si raccomanda al medico di richiedere precocemente studi di densità minerale ossea/scansioni DEXA e di seguirli per individuare l'eventuale presenza di osteopenia od osteoporosi. Molti soggetti assumono un'integrazione di calcio e/o sono trattati con bifosfonati. Se un paziente è in trattamento con bifosfonati, si raccomanda di seguire studi seriali di densitometria ossea/scansioni DEXA per valutarne l'efficacia. È in corso un'analisi generale dell'efficacia.

Ipoglicemia – Alcuni pazienti presentano ipoglicemia neonatale, ed è stato notato che l'ipoglicemia è un riscontro intermittente di significatività incerta nella popolazione SRS. Si dovrebbe prendere in considerazione la possibilità di seguire i test chimici regolarmente e/o durante la malattia se appropriato dal punto di vista medico.

Iperglicemia – L'iperglicemia è un altro riscontro nella popolazione SRS che può essere seguito in un paziente quando si dispone dei test chimici.

## Immunologia

La SRS potrebbe avere una componente immunitaria. Sono stati osservati molti tipi di infezioni, che includono episodi frequenti di otite media (che necessitano dell'uso di tubi di equalizzazione della pressione), sinusite, infezioni delle vie respiratorie superiori, polmonite e infezioni delle vie urinarie. Sono state documentate immunoglobuline anormali in alcuni pazienti e, in alcuni casi, come trattamento è stata somministrata una terapia a base di immunoglobuline (IVIG o SCIG). Diversi pazienti hanno avuto febbri ricorrenti, intermittenti e inspiegabili. Alcuni medici curanti di questi pazienti hanno suggerito una disregolazione ormonale e/o una componente autoimmune e il trattamento di almeno un paziente ha incluso immunosoppressori. Vista l'imprevedibilità dei riscontri immunologici, una valutazione del sistema immunitario può essere utile per stabilire un valore basale e/o per identificare le possibili cause immunologiche dei sintomi di un paziente.

La seguente tabella include gli esami clinici generalmente usati dagli immunologi per valutare la funzione immunitaria.

Esame	Mayo Clinic Laboratories	ARUP Laboratories	Quest Diagnostics
Emocromo completo + conta differenziale	Emocromo completo	40003	6399
Conta dei linfociti T CD4+, dei linfociti T CD8+, dei linfociti B e delle cellule NK	TBBS	95899	7197
Conta dei linfociti T della memoria	TCP	95899	Non disponibile
Conta dei linfociti B della memoria	IABCS	3002216	Non disponibile
IgG	IGG	50350	543
IgA	IGA	50340	539
IgM	IGM	50355	545
Titolo del vaccino pneumococcico	PN23	2005779	16963
Titolo del vaccino antitetanico	TTIGS	50779	4862
Titolo del vaccino anti-H. influenzae	HIBSG	0050779	35135
Pannello citochinico	CYPAN	51394	36611



## The Snyder-Robinson Foundation

### **Ortopedia/sistema muscoloscheletrico**

Insieme all'osteoporosi, i pazienti SRS presentano sia scoliosi che cifoscoliosi. Si dovrebbero eseguire studi di imaging e controllarli annualmente al primo segno di scoliosi. È stato inoltre notato un pectus anomalo.

Sono stati osservati anche deviazione ulnare, ginocchio valgo e altre anomalie della mobilità articolare (lassità articolare/contratture/sublussazione articolare). Quando indicato, è raccomandato l'invio a specialisti appropriati, quali ortopedici, fisioterapisti, terapisti occupazionali e fisiatristi.

### **Psichiatria/pediatria dello sviluppo**

Se clinicamente appropriato, si dovrebbe considerare una valutazione da parte dello psichiatra e/o del pediatra dello sviluppo. Attualmente stiamo seguendo le segnalazioni di autismo e/o problemi sensoriali. Sarebbe consigliabile richiedere valutazioni psichiatriche e dello sviluppo pediatrico, se clinicamente indicato.

### **Genetica**

Si consiglia una consulenza con un genetista e/o un consulente genetico.

Mary Jo Kutler, DO

Principal Investigator, Global Snyder-Robinson Syndrome Registry & Natural History Study

[maryjo.kutler@snyder-robinson.org](mailto:maryjo.kutler@snyder-robinson.org)

*\* Grazie per il vostro contributo alla cura del paziente SRS. Il nostro obiettivo è l'inclusione di ogni paziente SRS nel Natural History Study. Apprezzeremmo molto la vostra presentazione! [Partecipazione all'NHS](#)*

*Aggiornato il 22/3/2023*