

Syndrome de Shwachman-Diamond

1. Syndrome de Shwachman-Diamond (SDS) : syndrome associant différentes atteintes d'organe dont les plus constantes sont une neutropénie et une insuffisance du pancréas exocrine (diarrhée chronique et grasseuse, retard de croissance, carences en vitamines liposolubles). Association fréquente de difficultés des apprentissages et retard intellectuel.
2. Complications fréquentes vers une transformation maligne de la moelle osseuse (leucémie, ...) qui impose une surveillance hématologique régulière. Autres complications possibles (orthopédiques, neurocognitives).
3. Orientation diagnostique devant l'ensemble des signes du SDS et confirmation diagnostique par l'analyse génétique (transmission autosomale récessive).
4. La démarche thérapeutique dépend de la sévérité du tableau clinique : tous ont besoin d'une supplémentation en vitamines liposolubles et en extraits pancréatiques au long cours associée à des antibiotiques préventifs quotidiens en cas d'infections récidivantes avec neutropénie.
5. Le seul traitement curateur à ce jour est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (greffe de moelle osseuse avec un donneur intrafamilial, ou un donneur de ficher ou un cordon). Elle n'est proposée qu'en cas de signes d'atteinte de la moelle osseuse.

DÉFINITION

Le syndrome de Shwachman-Diamond (SDS) (OMIM260400*) est une maladie multi-systémique génétique, de transmission autosomale récessive.

Ce syndrome a été initialement décrit en 1961 par Nezelof (pédiatre/ pathologiste français), dans les archives de pédiatrie. En 1964, Shwachman et Diamond offrent en anglais une description complète de 6 cas et donnent leur nom au syndrome.

Cette maladie associe plusieurs symptômes, dont les plus constantes sont une neutropénie et une insuffisance du pancréas externe.

*OMIM (online mendelian inheritance in man): base de données des maladies génétiques mise en place aux états unis [www. Ncbi.nlm.nih.gov](http://www.Ncbi.nlm.nih.gov)

MANIFESTATIONS CLINIQUES

On distingue les manifestations de base, qui accompagnent le patient toute sa vie et des complications 'aigües' détaillées dans le paragraphe complications.

A l'état « basal », les manifestations sont d'abord gastro-entérologiques et hématologiques. Il existe une insuffisance pancréatique externe responsable d'une diarrhée chronique et grasseuse, usuellement amélioré par un apport d'extrait pancréatique régulier et adapté à l'alimentation.

Cette diarrhée chronique peut entraîner un retard de croissance dans les premiers mois de vie. Biologiquement (par des tests sanguins), il peut exister des carences en vitamines liposolubles A, D, E et K (il s'agit des vitamines transportées par les graisses). Dans la toute petite enfance, une anorexie tenace avec dénutrition, une atrophie villositaire sub totale peuvent être observées. Parfois, une nutrition entérale, avec pose d'une gastrostomie, voire une nutrition parentérale sont nécessaires. Une cytolyse hépatique (marqué par des enzymes hépatiques parfois > 10 fois les normes ou hépatite) ou une cholestase peuvent être présentes, usuellement non symptomatique.

Il existe aussi une atteinte sanguine qui peut être limitée à une neutropénie c'est-à-dire une baisse uniquement des neutrophiles circulants dans le sang. Cette neutropénie est souvent 'asymptomatique', n'entraînant aucune infection ou pas plus que chez n'importe quel enfant et ne nécessitant ni l'utilisation de facteur de croissance hématopoïétique, ni même d'antibiothérapie prophylactique.

Les difficultés d'apprentissages et retard intellectuel sont très fréquents. Ils varient depuis des difficultés psycho affectives précoces avec des traits autistiques, jusqu'à une capacité intellectuelle sub-normale. Dans la cohorte française, près de la moitié des enfants sont dans une situation de difficultés scolaires importantes, avec plus de 2 ans de retard scolaire par rapport à leur classe d'âge et une scolarité en CLISS. Seulement un tiers des patients poursuivent un cursus scolaire complètement satisfaisant et sont autonomes à l'âge adulte avec une activité professionnelle.

Les complications osseuses concernant la cage thoracique peuvent avoir un retentissement néo natal avec un thorax étroit limitant l'autonomie respiratoire. L'atteinte des membres et du rachis entraîne des complications après l'âge de la marche. La fragilité des cartilages est responsable d'épiphysiolyse et de malpositions coxo fémorales. La dysplasie métaphysaire de l'extrémité inférieure des fémurs peut entraîner des défauts d'alignements des membres inférieurs et enfin des scolioses sévères peuvent être observées un peu avant ou durant la puberté. L'ensemble de ces complications et la déminéralisation induite par la carence en vitamine D peuvent se compliquer de fractures à l'âge adulte ou être responsables d'un handicap permanent dans la mobilité, avec marche en canard et douleurs chroniques. Cette atteinte explique en partie une petite taille finale parfois franchement inférieure à 150 cm, peu sensible à un traitement par hormone de croissance.

On observe aussi parfois d'autres anomalies concernant la peau (eczéma, peau sèche, ichthyose), des anomalies cardiaques (avec différentes malformations), des anomalies morphologiques comme des fentes labio palatines.

DIAGNOSTIC

Le premier défi que soulève la maladie de Shwachman est son diagnostic. Son caractère multi organe fait évoquer son diagnostic dans de nombreuses circonstances.

Les signes d'appels peuvent être aussi variés qu'une détresse respiratoire néo natale avec dystrophie thoracique (thorax étroit ou avec une forme en carène), une baisse modérée des globules (globules blancs, globules rouges ou plaquettes) ou au contraire une pancytopénie (c'est-à-dire une baisse très profonde des mêmes globules rendant nécessaire des transfusions), une diarrhée chronique, plutôt grasseuse, un retard de croissance voire un tableau d'anorexie rebelle néonatale, une cytolyse hépatique (une hépatite), un eczéma sévère, une ichthyose (peau de serpent).

Au bout du compte, l'association d'une neutropénie intermittente et d'une insuffisance pancréatique externe sont 2 éléments majeurs qui amènent à évoquer le diagnostic, qui sera confirmé par l'étude génétique.

TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE

La maladie se transmet sur le mode autosomal récessif.

L'anomalie génétique du SDS a été identifiée en 2003 et concerne un gène dénommé SDBS. Ce gène code pour une protéine ribosomale dont la fonction reste en partie mal connue.

La très grande majorité des patients (près de 97%) présente cette anomalie génétique et les mutations impliquées sont assez homogènes et dans 2/3 des cas il s'agit de la mutation composite p.Lys62X/ p.Cys84fs.

Il existe une possibilité de diagnostic anté natal, qui peut être pratiqué vers la 8ème semaine de grossesse, si l'anomalie génétique est déterminée AVANT la grossesse dans cette famille.

TRAITEMENT

Le traitement du SDS est d'abord un traitement quotidien. Celui-ci vise d'abord à compenser l'insuffisance pancréatique externe. Celui repose sur l'administration d'extrait pancréatique, tous les jours (plusieurs fois par jour d'ailleurs), et un support vitaminique, en particulier en vitamine A, E, et D.

Il peut être aussi nécessaire d'envisager une prophylaxie des infections, si elles sont fréquentes soit par des antibiotiques au long cours, soit par du GCSF. La vie en collectivité est autorisée, sans restriction et dans la vie de tous les jours, il n'y a pas d'intérêt à proposer des mesures de prévention des infections particulières et différentes de tous, ni pour l'alimentation, ni pour l'habitat.

La seule restriction si le patient a une neutropénie profonde (ce qui n'est pas le cas pour tous les patients) serait de limiter l'exposition aux spores de champignons, tel que l'on peut l'avoir en cas de travaux de terrassement, de travaux des champs par exemple avec du foin... Les complications doivent bien sûr être traitées.

PRONOSTIC MÉDICAL

Le suivi peut être émaillé de complications qu'il importe de reconnaître et de traiter au cas par cas.

Les **complications hématologiques** concernent près de 40 % des patients et sont responsables de la majorité des décès précoces. Elles se manifestent par une majoration de la cytopénie avec une atteinte de la lignée plaquettaire ou érythrocytaire en dessous d'un certain seuil (hémoglobine < 7 gr/dl ou plaquettes < 20 000/mm³).

Une telle situation doit être explorée par un myélogramme et un examen cytogénétique de la moelle, afin de distinguer 2 situations :

- 1) Une transformation maligne (leucémie aigüe ou myélodysplasie) clonale
- 2) Une cytopénie réfractaire non clonale avec parfois des aspects dystrophiques de la moelle. L'évolution de ces 2 complications est très contrastée.

Les transformations malignes sont peu sensibles à la chimiothérapie et la transplantation médullaire, seule approche curative, a encore des résultats médiocres à ce jour. Les cytopénies réfractaires non clonales sont parfois transitoires et résolutive en moins de 3 mois. Si elles persistent au-delà de 3 mois, elles sont curables par une transplantation médullaire.

A côté de ces épisodes hématologiques sévères, on observe parfois lors d'examen cytogénétique médullaire systématique, des clones comme un iso chromosome 7 ou une délétion interstitielle 20 q, sans valeur péjorative.

Dans le destin des patients porteurs de Shwachman et dans la vie quotidienne, les particularités neuro psychiques rendent difficiles l'insertion scolaire et professionnelle et peuvent être au premier plan. Si ces difficultés sont rencontrées, les dispositifs de soutien et de compensation des handicaps doivent s'appliquer et favoriser l'insertion des patients Shwachman, autrement condamnés à un isolement important.

Les complications orthopédiques comme les difficultés à la marche, scoliose... doivent être pris en charges en kiné et des gestes chirurgicaux peuvent être nécessaires pour corriger des angulations ou malpositions osseuses.

La fécondité des personnes porteuses d'une maladie de Shwachman est difficile à comparer à une population témoin du fait des comorbidités. Cependant, pour les hommes et femmes atteignant l'âge adultes, elle apparait possible. A ce jour (mai 2012), parmi une trentaine d'adulte de la cohorte française, 5 femmes et 2 hommes adultes ont donné naissance à 13 enfants, sans complications notables.

Les recommandations de soins sont accessibles sur le site du CEREDIH www.ceredih.fr

Auteur Dr. Jean Donadieu

(Responsable du Registre des Neutropénies Congénitales)