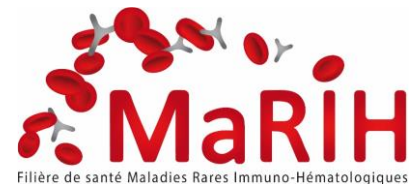


Protocole National de Diagnostic et de Soins Maladie de Shwachman Diamond

Argumentaire

Mars 2023

Centre de référence Maladies Rares :
Neutropénies Chroniques Coordination :
Aurelia Alimi Jean Donadieu



1	Généralités sur le SDS	4
2	Approche diagnostique : évoquer le diagnostic et l'affirmer.....	5
3	Intérêt des registres et des cohortes	7
4	Syndrome de Shwachman-Diamond par inactivation du gène <i>SBDS</i> : vu d'ensemble	8
4.1	Génétique :	8
4.2	Epidémiologie : Incidence et prévalence	9
4.3	Phénotype clinique : vu d'ensemble	10
4.3.1	Revue générale de la littérature.....	10
4.4	Mortalité dans le SDS	12
5	Manifestations hématologiques chroniques et aiguës et évolution clonale dans le syndrome SDS / <i>SBDS</i>	13
5.1	Paramètres hématologiques à l'état stable	13
5.2	Susceptibilité aux infections au cours à l'état stable	17
5.3	Typologie des complications hématologiques dans le syndrome de Shwachman Diamond.....	18
5.4	Fréquence et facteurs de risque des complications hématologiques.....	19
5.5	<i>SBDS</i> et l'altération de l'hématopoïèse :	22
5.5.1	Généralités sur l'hématopoïèse clonale et les techniques d'études	22
5.5.2	Les anomalies identifiées dans le SDS : état stable et évolution clonale..	24
5.5.3	Le concept de compensation génétique somatique / somatic genetic rescue et la maladie de Shwachman : le pire n'est pas le plus sûr?	26
6	Autres atteintes d'organes dans la maladie de Shwachman.....	28
6.1	Insuffisance pancréatique externe.....	28
6.2	Statut nutritionnel et croissance	29
6.3	Atteintes hépatiques	32
6.4	Manifestations squelettiques et osseuses	32
6.5	Atteintes endocriniennes et hormonales	34
6.6	Atteintes cardiaques	34
6.7	Atteintes musculaires	35
6.8	Atteintes dentaires.....	35
6.9	Atteintes neurologiques, neuro psychiques et troubles du développement	35
6.10	Dysmorphie.....	36
6.11	Tumeurs solides et risque de cancer	36
6.12	Atteintes rares	38
6.13	Qualité de vie et SDS	38
6.14	Grossesse et fertilité dans le SDS	38
7	Syndrome de Shwachman Diamond non lié à <i>SBDS</i>	38
7.1	<i>DNAJC21</i> (autosomique récessif).....	39
7.2	<i>SRP54</i> (autosomique dominant)	39
7.3	<i>EFL1</i> (autosomique récessif)	40
7.4	<i>JAGN1</i> <i>G6PC3</i> et autres gènes des neutropénies génétiques	40
7.5	Annexe 5 : revue de la littérature des 259 transplantations médullaires (juin 2022)	41

7.6	Annexe 6 : Résumé des propositions concernant la transplantation médullaire dans le SDS ayant fait l'objet d'un consensus ¹³⁷	45
8	Références	47

1 Généralités sur le SDS

Le syndrome de Shwachman-Diamond est une pathologie génétique qui associe typiquement 2 anomalies : une atteinte du pancréas (responsable d'une insuffisance pancréatique exocrine) et une neutropénie chronique.

PubMed répertorie actuellement plus de 500 publications sur le syndrome de Shwachman-Diamond, décrit pour la première fois en 1961 par Nezelof¹ puis en 1964 par Shwachman et Diamond² et Bodian³, qui donneront leur nom à cette entité.

La détection d'une anomalie génétique germinale étant une caractéristique majeure de cette pathologie, on rappelle que la très grande majorité des patients présentant un phénotype clinique définissant la maladie sont porteurs d'une anomalie du gène *SBDS* dont la découverte revient à l'équipe de Toronto en 2003⁴. D'autres entités génétiques peuvent comporter l'association phénotypique typique (Neutropénie et insuffisance du pancréas exocrine) ; elles sont à la fois très diverses et peuvent différer par plusieurs caractéristiques de l'entité canonique. Ensemble, elles constituent une extrême minorité des patients ayant un SDS (en pratique moins de 5 %). Ceci explique que ce document est principalement consacré à l'entité SDS / SBDS (désigné SDS dans le texte). Les maladies génétiques autres sont mentionnées dans le chapitre 11 et leurs spécificités y sont décrites.

2 Approche diagnostique : évoquer le diagnostic et l'affirmer

Le Syndrome de Shwachman Diamond est une maladie génétique, constitutionnelle, de transmission autosomique récessive. Le diagnostic de la maladie est confirmé sur la base d'une analyse moléculaire, retrouvant la présence d'un variant pathogène à l'état homozygote ou de 2 variants pathogènes à l'état hétérozygote composite dans le gène *SBDS* ou dans un autre gène associé à ce syndrome (chapitre 11).

La classification des variants génétiques repose sur les critères édictés par l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Les variants sont classés en 5 classes : 1- variant certainement bénin, 2- variant probablement bénin, 3- variant de signification incertaine, 4- variant probablement pathogène, 5- variant certainement pathogène. Seule l'identification de variants de classe 4 et 5 permet d'affirmer le diagnostic.

Le caractère multi systémique de la maladie impose une approche médicale multidisciplinaire, de nombreux spécialistes contribuant à la fois au diagnostic de la maladie et à sa prise en charge. L'approche diagnostique vise à rechercher des arguments cliniques et biologiques évocateurs de la maladie et devant conduire à une analyse génétique qui apporte le diagnostic de certitude. Vu la rareté de la maladie et vu le caractère non spécifique de nombreux symptômes que peuvent présenter ces patients, il est important d'identifier les symptômes qui définissent au mieux ce syndrome et dont l'association justifie la réalisation d'une étude génétique.

Le tableau 1 développe ces aspects et liste les diagnostics différentiels. Pour les apparentés symptomatiques d'un cas index diagnostiqué, l'approche diagnostique est en règle beaucoup plus rapide et alors tout signe mineur et non spécifique motive alors un diagnostic génétique. L'examen génétique peut également être proposé dans une fratrie dans le cadre d'un bilan avant transplantation médullaire afin d'exclure la présence de variants pathogènes chez le donneur.

Tableau 1 : Liste des symptômes amenant à évoquer une maladie de Shwachman Diamond et diagnostics différentiels

Symptômes	Caractéristique	Diagnostic différentiel
Retard de croissance intra utérin	Fréquent dans le SDS (30%) mais de très nombreuses autres causes existent	Fœtopathie post-virale Autres maladies génétiques. Le RCIU en soi n'est pas évocateur de SDS et d'autres éléments sémiologiques doivent être présents
Dystrophie thoracique/ thorax en carène	Environ 5% des SDS dans sa forme complète néonatale avec une détresse respiratoire, mais les formes modérées sont ici très fréquentes	Syndrome de Jeune ⁵
Dysplasie métaphysaire	Uniquement si associée à une IPE et atteinte hématologique	Toutes les dysplasies métaphysaires ⁶⁻⁹ Rachitisme
Neutropénie	Usuellement modérée avec au moins 2 caractéristiques : * rarement blocage de maturation * associé à des atteintes d'autres organes	Il existe de très nombreuses causes de neutropénie soit acquises, soit génétiques. ¹⁰
Anémie modérée	Fréquente au-dessus de 9 g/dl	Non spécifiques Doivent être associées à IPE et à une neutropénie Syndrome de Pearson associant insuffisance pancréatique exocrine, cytopénies, et cytolysse
Thrombopénie modérée	Fréquente entre 20 et 150 G/l	
Aplasie médullaire néonatale	Le SDS est une cause de pan cytopénie néo natale	Autres insuffisances médullaires constitutionnelles : maladie de Fanconi, Dyskératose congénitale, Maladie de Blackfan
Retard de croissance staturo pondéral	Associé à une dysplasie métaphysaire	
Diarrhée chronique par insuffisance pancréatique externe	Usuellement stéatorrhée (graisses > 5 gr/24 h avec régime contrôlé) et Association avec carence en vitamine liposoluble A D E K	Mucoviscidose
Myélodysplasie avant l'âge de 40 ans	En particulier si caryotype complexe et présence d'un variant <i>P53</i>	Syndrome de prédispositions aux hémopathies myéloïdes comme GATA2
Dermatose diffuse précoce	Ichtyose Carence en vitamine A Uniquement si associé à une IPE + neutropénie	
Petite taille	Associé à une dysplasie métaphysaire Et associé à une IPE + neutropénie	
Carence en vitamine	Non isolée Et associé à une IPE + neutropénie	
Retard de développement psycho moteur / trouble du spectre autistique	Associé à d'autres anomalies syndromiques Et associé à une IPE + neutropénie	

3 Intérêt des registres et des cohortes

La prévalence de la maladie étant très faible, les seuls progrès dans la connaissance de la maladie ne peuvent venir que de cohortes structurées qui offrent une vision globale d'une pathologie multifacette. Ces cohortes permettent de définir les besoins de santé des patients et permettent de mesurer l'intérêt des interventions médicales. A ce jour, aucun essai thérapeutique n'a été spécifiquement développé dans la maladie de Shwachman. Trois pays disposent d'un registre : les USA, l'Italie et la France dont une synthèse des résultats est disponible dans le tableau 3.

4 Syndrome de Shwachman-Diamond par inactivation du gène *SBDS* : vu d'ensemble

4.1 Génétique :

Le gène *SBDS*, est situé sur le bras long du chromosome 7 en 7q11.21. 95% des cas de syndrome de Shwachman ⁴ sont dues à l'inactivation biallélique de ce gène. Le gène *SBDS* est situé dans un bloc de 305 kb qui est localement dupliqué. Le duplicon paralogue contient un pseudogène (gène inactif), *SBDSP*. La plupart des variants pathogènes identifiés dans le gène *SBDS* correspondent à des conversions géniques facilitées par la présence de ce pseudo-gène. La protéine *SBDS* codée par le gène *SBDS* est une protéine ribosomale de la sous-unité 60S du ribosome qui intervient dans la traduction des ARN messagers en protéines. *SBDS* intervient dans la maturation de la sous-unité 60S et l'assemblage du ribosome mature. Elle agit comme un cofacteur essentiel de la GTPase *EFL1* qui catalyse la libération d'eIF6 situé sur la face de jonction avec la sous-unité 40S et qui inhibe l'association des 2 sous-unités.

Plus de 90% des patients SDS sont porteurs d'au moins 1 des 3 variants pathogènes récurrents résultant d'une conversion génique dans l'exon 2 du gène *SBDS* (NM 016038.4) : -c.183_184 delinsCT ; c.±258+2T>C ou l'allèle complexe associant les 2 variants c.[183_184 delinsCT ; c.±258+2T>C] et 2/3 des patients sont porteurs de 2 de ces variants. Le variant c.258+2T>C altère le site consensus d'épissage situé en amont de l'intron 2. Cette anomalie entraîne un décalage du cadre de lecture et l'apparition du codon stop prématuré (p.(Cys84Tyrfs*4)). De la même manière, le variant c.183_184delinsCT ou l'allèle complexe c. [183_184 delinsCT ; c.258+2T>C] sont des variants non sens responsables de l'apparition d'un codon stop prématuré (p.(Lys62*)). Malgré les nombreuses occurrences du variant c.183_184 delinsCT, aucun patient homozygote pour ce variant n'a été décrit suggérant que ce variant conduit à l'absence totale de protéine *SBDS* fonctionnelle et que cette condition n'est pas compatible avec la vie. Les variants que l'on retrouve dans le SDS sont des variants hypomorphes permettant une production résiduelle de la protéine *SBDS* qui reste détectable à un faible niveau.

Ces variants sont des variants nuls (non sens ou entraînant un décalage du cadre de lecture), des variants altérant l'épissage du transcrit ou des variants de type faux sens.

Les conséquences cellulaires des variants *SBDS* sont nombreuses, avec un déficit de la traduction des ARN messagers, un stress cellulaire, en particulier ribosomal conduisant à une activation de la voie TP53.

La majorité des parents de patients SDS sont porteurs d'un allèle muté et on considère que seulement 10% des variants *SBDS* sont *de novo*.

La relative limitation du spectre mutationnel chez les patients SDS contraste avec la grande hétérogénéité des manifestations cliniques. Cette diversité des phénotypes cliniques est observée y compris au sein des familles multiplex. Ainsi, les patients porteurs de variants pathogènes dans le gène *SBDS* peuvent avoir un nombre normal de cellules sanguines, même si leurs frères et sœurs sont sévèrement neutropéniques à un âge comparable. Certains patients présentent une déficience pancréatique exocrine sévère, tandis que d'autres cas d'une même famille, ce trouble n'est diagnostiqué que par un dépistage de routine.

Alors que le processus de la « traduction » altéré par les mutations *SBDS* est ubiquitaire, concerne l'ensemble des cellules du corps humain, les conséquences de ce défaut trouvent une expression différente selon le type cellulaire et l'âge du patient. Dans un modèle animal KO conditionnel *SBDS* au niveau du pancréas, il a été montré que l'atrophie des cellules acineuses du pancréas est liée à une diminution TP53-dépendante de la synthèse des enzymes digestives et une sénescence précoce des cellules. Or, la synthèse protéique pancréatique est maximale durant la période néonatale. En accord avec ces observations, sur le plan clinique, la fréquence maximale des troubles digestifs a lieu durant cette période.

4.2 Epidémiologie : Incidence et prévalence

Il existe à ce jour 2 registres de patients établis en population ayant publié leur estimation d'incidence à la naissance et de prévalence.

Les données du registre italien¹¹ sur la période 1996 – 2000 donne pour l'Italie une incidence annuelle de $5,9 \times 10^{-6}$ / naissance soit environ 3 naissances par an en Italie (504 000 naissances/an). La fréquence des porteurs hétérozygotes est de 1/205 habitants. Le registre français sur la période 1995 – 2017¹² donne une incidence annuelle de 5.1×10^{-6} [4.1×10^{-6} ; 6.2×10^{-6}] soit environ 4.4 cas/an pour 800 000 naissances. Dans cette configuration la prévalence en France est de 4.2 patients par million d'habitant (grade B).

4.3 Phénotype clinique : vu d'ensemble

Le SDS est une maladie multi systémique. Les manifestations prédominantes du syndrome sont une atteinte hématologique, une insuffisance pancréatique, des anomalies squelettiques et des troubles du développement neuropsychique. De plus, des atteintes comme celles du foie, des reins, des dents, du système nerveux central et du système immunitaire ont également été rapportées.

Le tableau 2 donne une estimation globale de la fréquence des atteintes.

Atteintes	Fréquence
Neutropénie	90%
Anémie	20%
Insuffisance pancréatique externe	90%
Retard de développement / difficultés neuro psychiques	70%
Dysplasie	30%

métaphysaire	
Cardiopathies	10%
Cytolyse hépatique	20%
Diabète de type I	3%

Tableau 2 : fréquence des principales atteintes dans le syndrome de Shwachman-Diamond

4.3.1 Revue générale de la littérature

La littérature comprend majoritairement des cas cliniques ; le tableau 3 recense les séries de plus de 50 patients.

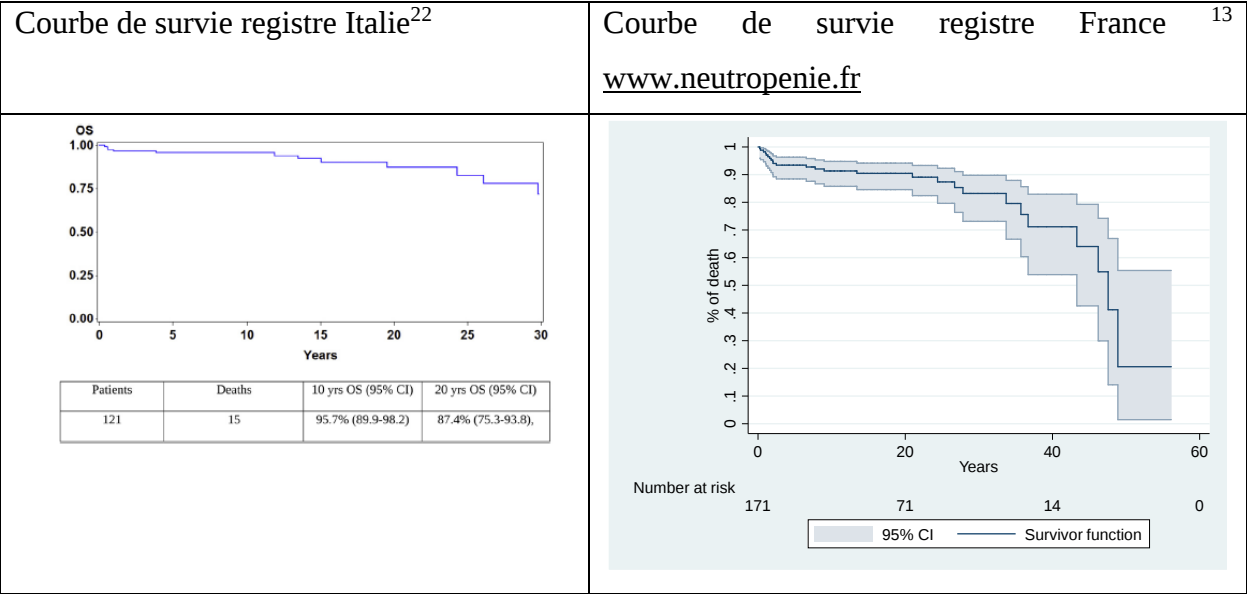
Tableau 3 : Synthèse de la littérature médicale pour les séries de patients de plus de 50 cas (hors transplantation médullaire)

Article/ auteur publication	1 ^{er} année	Nb de patients / nb de personnes années	Origine de l'inclusion Méthode	Critères d'inclusion	Objectifs	Survie	Complications hématologiques	Résultats
Donadieu 13/ 2012	2012	102	Registre population français	Mutation SBDS	Décrire la survie et la présentation hématologique	85% à 20 ans	Cytopénie sévère 24.3% à 20 ans	Classification des complications hématologiques
Myers 2014	14	37	Registre population USA	Mutation SBDS	Description		Neutropénie 81% Anémie 8%. 27% thrombopénie.	1 ^{er} publication du registre US
Furutani 2022	15	119	Registre population USA	Mutation SBDS	Survie	12.6% de décès à un âge médian de 21.2 ans.	17% SC maligne	La survie est associée aux paramètres de l'hémogramme)
Kennedy 2021	16	110	Registre population USA	Mutation SBDS et 5 patients autres	Evolution clonale chez les patients		14 patients avec SC dont 2 sans clone cytogenétique	Mutations retrouvées chez les patients SDS : <i>EIF6</i> et <i>TP53</i>
Ginzberg 1999	17	84	Canada et international	Patients ayant un phénotype SDS (pas de génétique)	Comparer les manifestations phénotypiques des patients SDS de leur fratrie		Neutropénie : 98% thrombopénie : 34% Anémie : 42% pancytopenie 19%	Etude des arbres généalogiques : transmission récessive
Ginzberg 2000	18	88	Canada et international	Patients ayant un phénotype SDS (pas de génétique)	Description clinique			Données descriptives sur les atteintes d'organe.
Ip 2002	19	134	Canada et international	Patients ayant un phénotype SDS (pas de génétique)	Evaluer le trypsinogène			Le trypsinogène et iso amylase associés à l'IPE
Boocock 2003	4	158	International	Phénotype SDS	Identifier la cause génétique de SDS			Identification du gène SBDS
Cipolli 2019	20	106	Registre population italien	Mutation SBDS	Décrire le phénotype des patients SBDS			Courbe de croissance des patients SBDS
Perobelli 2012	21	75	Registre population italien	Mutation SBDS	Evaluation psychologique et la qualité de vie			Environ 55% des Patients SBDS présentent des difficultés neuro psychiques
Cesaro 2020	22	121	Registre population italien	Patients porteurs de mutations SBDS Suivi de cohorte	Décrire la survie et la présentation hématologique au sein d'une cohorte de patients SBS	87% à 20 ans	19.7 % de cytopénie sévère à 20 ans	

4.4 Mortalité dans le SDS

La maladie de Shwachman Diamond entraîne un risque de mortalité précoce avec des estimations assez comparables entre les registres français et italien ^{13;22} (grade B). A l'âge de 20 ans, la probabilité de décès est d'environ 10%, reste à peu près stable entre 20 et 30 ans, et augmente fortement au delà de 30 ans. La majorité des décès observés avant l'âge de 40 ans sont liés à des transformations leucémiques (environ 80%) et plus exceptionnellement à des infections, en particulier virales (grippe), et des tumeurs solides.

Figure 1 : courbes de survie des patients SDS des registres italien et français



5 Manifestations hématologiques chroniques et aiguës et évolution clonale dans le syndrome SDS / SBDS

L'atteinte hématologique est la cause première de décès précoce dans cette maladie et est à la fois complexe dans sa présentation, mais déterminante dans le pronostic des patients SDS.

Plusieurs séries de cas ont été publiées sur la thématique de l'atteinte hématologique du Syndrome de Shwachman-Diamond et apportent des informations variables concernant, soit la description de ces complications, soit l'état chronique des patients^{13;15;22;23}.

Il semble important de différencier, dans l'histoire hématologique d'un patient SDS deux périodes très distinctes : l'état stable (durant lequel il peut être détecté certaines anomalies clonales au niveau médullaire et sanguin, ou éventuellement une cytopénie sévère transitoire) et une phase de complications ayant un caractère irréversible. Durant la période stable ou chronique, les patients présentent des cytopénies modérées (et avant tout une neutropénie) peu ou pas symptomatiques.

A l'inverse, l'apparition d'une complication aiguë est un moment critique, très symptomatique, et comporte, en plus de la neutropénie, une atteinte des autres lignées sanguines : une thrombopénie et/ou une anémie mettant en jeu la vie du patient. Ces complications sont connues depuis les descriptions initiales du syndrome^{1;2} et dans les premières séries²⁴⁻²⁶ (grade B).

Les enjeux de santé pour un patient ne sont, bien sûr, pas les mêmes durant la phase stable – qui peut durer la vie entière – et la phase de complications qui finalement ne concernent qu'une partie des patients.

5.1 Paramètres hématologiques à l'état stable

Les paramètres sanguins durant la phase chronique figurent parfois dans les nombreux cas cliniques rapportés mais ont été surtout décrits dans la série française¹³ qui avec 102 cas reste la série la plus nombreuse sur ce sujet (grade B).

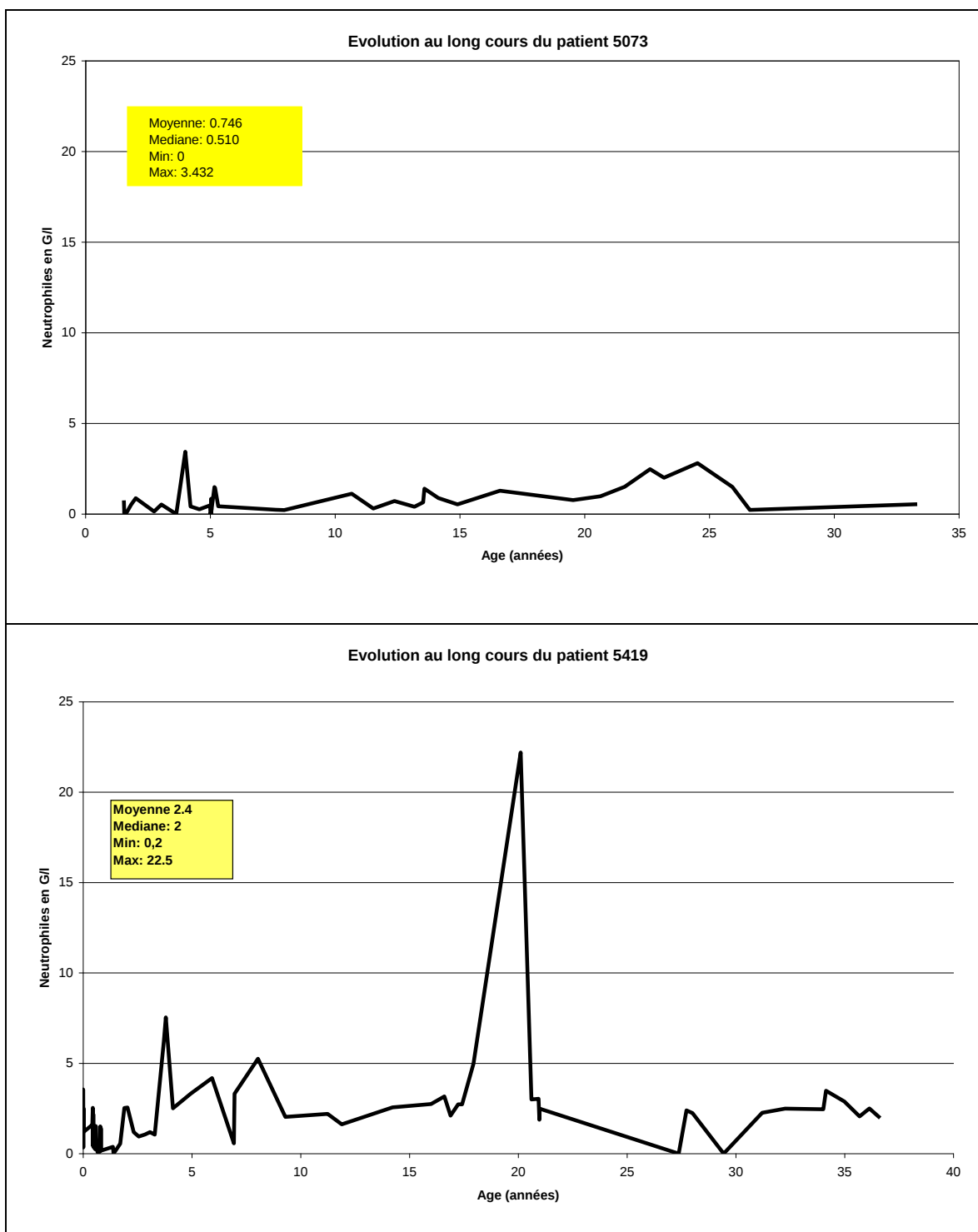
Au moment du diagnostic de SDS, la valeur médiane initiale de neutrophiles (PNN) était de 0,82 G/L (p25 : 0,5 - p75 : 1,7). Le taux médian d'hémoglobine était de 11,4 g/dL (p25

: 9,9 g/dL - p75 12,2) et la numération plaquettaire médiane était de 217 G/L (p25 142 - p75 319). Au moment du diagnostic, sur les 102 patients, 38 patients présentaient une cytopénie (plusieurs pouvaient être présentes simultanément) dont 23 patients présentant une neutropénie inférieure à 0,5 G/L, 11 un nombre de plaquettes inférieur à 100 G/L et 13 un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL.

Au cours du suivi durant la phase chronique, une médiane de 17 hémogrammes par patient était disponible (p25: 10 - p75: 28). Dans tous les cas, les paramètres hématologiques fluctuaient avec le temps, sans aucune variation régulière détectable. La figure 2 montre la variation séquentielle du nombre de neutrophiles chez deux patients suivis sur une période de 35 ans. Le chiffre de neutrophiles médian était de 0,75 G/L (p25 : 0,56 G/L - p75 : 1,32). Le taux médian d'hémoglobine était de 11,7 g/dL (p25 : 11,1 g/dL - p75 12,4) et la numération plaquettaire médiane était de 185 G/L (p25 : 145 G/L - p75 238).

Des données similaires ont été rapportées par l'équipe italienne ²².

Figure 2 : Exemple d'évolution au long cours du chiffre de neutrophiles chez de 2 patients SDS présentant la même anomalie moléculaire *SBDS* (c.[183_184 delinsCT ; c.±258+2T>C]) qui sont les variants les plus courants ¹³.

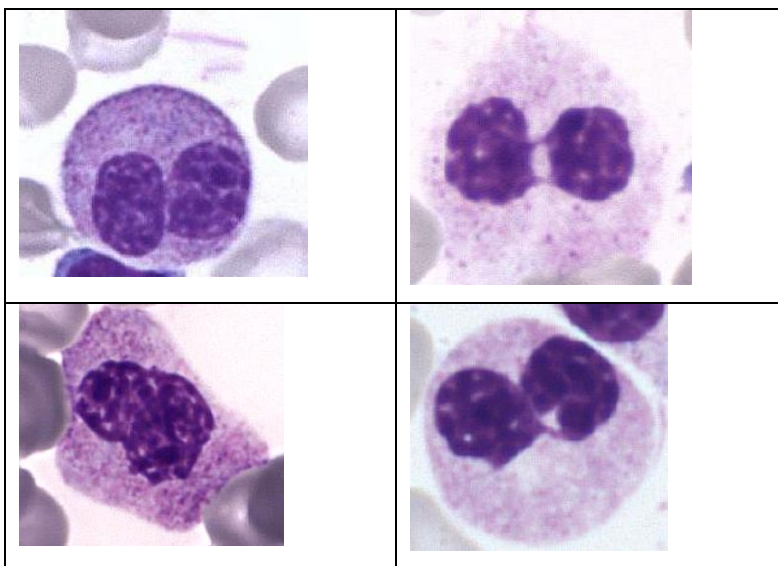


Au cours du suivi de routine en phase chronique, 28 patients sur 102 présentaient une cytopénie dont 19 patients ayant un chiffre de neutrophiles médian inférieur à 0,5 G/L, 11

ayant une numération plaquettaire inférieure à 100 G/L et 7 ayant une anémie chronique (hémoglobine inférieure à 9 g/dL).

Sur les 81 patients (sur 102) ayant été évalué par un myélogramme au diagnostic, un blocage de maturation granuleuse a été observé chez 20 patients (24,7%). Il convient de noter que les frottis de routine de la moelle osseuse présentaient généralement des anomalies nucléaires des polynucléaires neutrophiles avec une chromatine condensée associée à une hyposégmentation (figure3) et ce, à taux significatif > à 10%, ce nombre augmente > à 20% s'il accompagne des cytopénies sévères.

Figure 3 : Frottis médullaires chez 4 patients SDS distinct montrant une hypercondensation chromatinienne et une hyposegmentation des PNN.



Enfin, parmi les 81 patients présentant des taux d'immunoglobulines évaluables, une hypergammaglobulinémie poly clonale a été observée chez 52 patients (65%).

5.2 Susceptibilité aux infections au cours à l'état stable

Chez les patients atteints de SDS, le neutropénie chronique est à risque de complications infectieuses sévères.

Dans la série française ¹³ qui avait inclus 102 patients, quarante-trois patients ont présenté au moins un épisode d'infection sévère (42%). L'âge médian à la première infection était de 9,6 ans (p25: 2,4 ans - p75: 16,9). Les premières infections sévères étaient plus fréquentes dans l'enfance, mais ont continué à apparaître jusqu'à la quatrième décennie.

Au total, 72 infections sévères ont été enregistrées et se caractérisent par une pneumonie dans 30 cas, une cellulite dans 26 cas, une septicémie dans 19 cas (associée à d'autres infections dans 8 cas), une arthrite dans 3 cas, une méningite dans 1 cas et une colite dans 1 cas. Une stomatite aiguë est survenue chez 13 patients. Trois cas d'infections virales graves ont été signalés : un cas de varicelle maligne, un cas mortel de rougeole et un cas de grippe avec cardiomyopathie.

Dans la littérature, de nombreux cas cliniques d'infections sévères sont également rapportés. Une atteinte parodontale peut être présente²⁷. La fréquence de cette atteinte semble moindre que pour les neutropénies de type ELANE²⁸, mais reste élevée par rapport à des personnes indemnes de neutropénie.

5.3 Typologie des complications hématologiques dans le syndrome de Shwachman Diamond

La classification des complications hématologiques de la maladie de Shwachman a fait l'objet de plusieurs publications mais à ce jour, l'étude française reste la première qui différencie les situations rencontrées (phase stable et complications)¹³ et a été appliquée à la fois dans les études des groupes américain^{15;23} et italien²² (grade B).

En pratique on distingue 4 situations (Tableau 4) selon l'existence d'une cytopénie sévère, de son caractère transitoire ou permanent, de l'aspect médullaire et des données cytogénétiques (présence d'une évolution clonale de types maligne ou d'anomalies clonales reconnues comme non péjoratives et pouvant correspondre à un phénomène de compensation génétique somatique).

Une cytopénie sévère (CS) est une cytopénie (concernant la lignée érythrocytaire ou plaquettaire), qui vient s'ajouter à la neutropénie, et qui implique un support transfusionnel (culots globulaires ou culots plaquettaires). En pratique il s'agit soit d'une anémie non régénérative et sévère : < 7 g/dl, soit d'une thrombopénie < 20 G/l.

La durée de la CS a une importance et la récupération de valeurs normales spontanément dans un délai de 3 mois –associée à un aspect cytologique d'hypoplasie et à l'absence de clones cytogénétiques malins – amène à considérer cette CS comme transitoire et non annonciatrice de complications durables. Ceci peut typiquement s'observer dans les suites d'une infection.

Devant une CS, une évaluation médullaire doit être proposée pour permettre une caractérisation cytologique, moléculaire et cytogénétique^{29;30}. Les résultats de l'examen cytogénétique sont déterminants pour classer les CS puisqu'on distingue les CS sans anomalie clonale cytogénétique (parfois dénommés 'aplasie médullaire') et les CS avec anomalie clonale cytogénétique qui sont aussi dénommés selon l'aspect cytologique myélodysplasie ou leucémie aigue myéloblastique.

Au total les complications hématologiques sont classées selon les modalités détaillées dans le tableau 4.

Tableau 4 : classification de complications hématologiques observées dans la maladie de Shwachman diamond

Complication	Définition	Examens clés	Risque vital
CS définitive Maligne (SMD / LA)	Myélodysplasie ou leucémie aiguë selon la classification OMS 2008	Myélogramme Cytogénétique	Oui
CS définitive non maligne (aplasie)	Le frottis de moelle osseuse n'a montré aucune caractéristique maligne selon la classification OMS 2008 et les analyses cytogénétiques de la moelle osseuse étaient normales	Myélogramme Cytogénétique normale	Oui
CS transitoire (= aplasie transitoire)	Idem que précédent mais récupération spontanée	Myélogramme Cytogénétique normale	Non
Clone cytogénétique médullaire bénin	Clone cytogénétique (iso 7 ou del20q) détecté lors d'un examen de routine de la moelle osseuse et en l'absence de CS.	Absence de CS Myélogramme Cytogénétique Seules 2 anomalies cytogénétiques sont ici observées : del20q et isochromosome 7	Non

5.4 Fréquence et facteurs de risque des complications hématologiques

Les atteintes hématologiques sont rapportées dans de nombreux cas cliniques^{25;31-33}, dans 4 séries de cas analysés à partir des registres, américains, italiens et français^{13;15;22;23} (grade B). Parmi ces séries, seules les données des registres français et italiens^{13;22} permettent de calculer sur une cohorte les taux d'incidence de ces complications. Dans la série française¹³ de 102 patients, 12 patients présentaient une CS maligne. Ces 12 transformation malignes correspondaient à 8 leucémie aiguë myéloblastique (LAM) classable selon la classification FAB (M2 n=2; M4 n=2, M6 n=3 et M0 n=1) et à 4 myelodysplasie (SMD) (une cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée dans trois

cas, un SMD avec anémie réfractaire et excès de blastes -AREB 1 ou selon la classification 2016 : SMD-IB1- dans un cas).

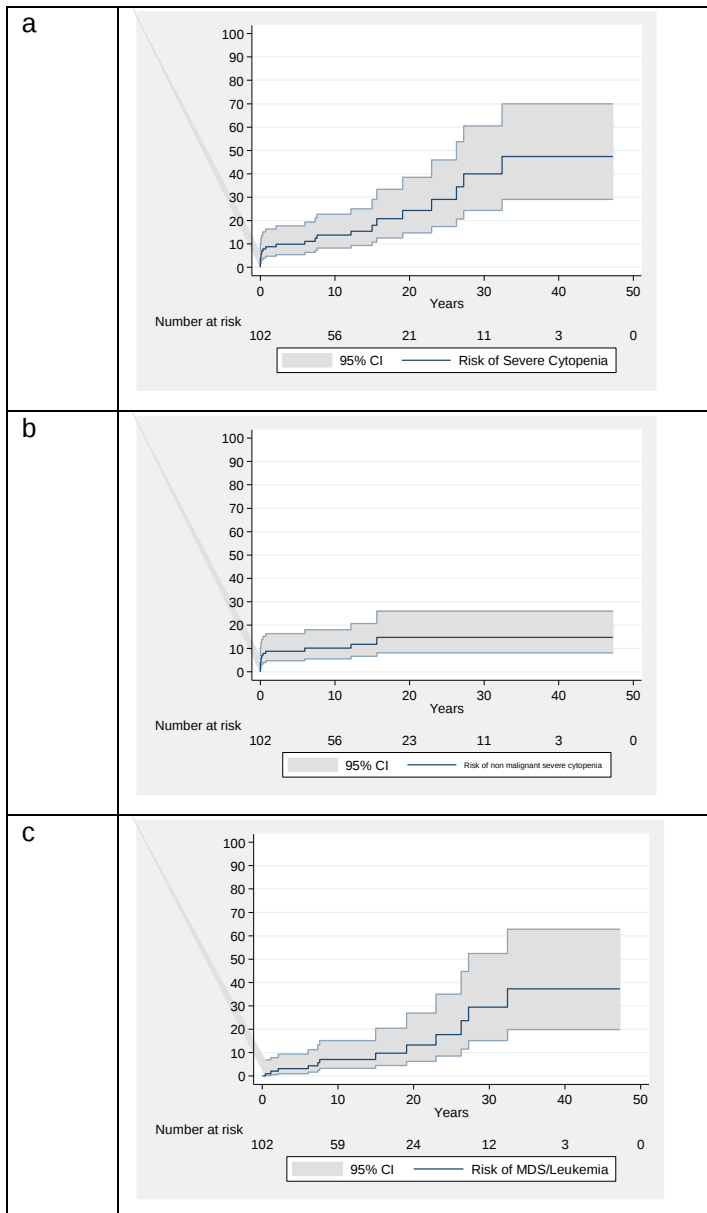
L'anomalie cytogénétique la plus fréquente était la monosomie 7, identifiée dans six des douze cas. A noter la présence d'un isochromosome 7 : i(7)(q10) isolé chez deux patients. Il était aussi observé 12 cas de CS non malignes.

Dans trois cas, la CS non maligne, pris en charge par des transfusions répétées et du G-CSF, a ensuite été compliquée par un SMD. Les trois patients, qui ont présenté cette séquence (CS non maligne puis maligne), étaient des nouveau-nés au moment du diagnostic et aucun n'avait été traité par transplantation médullaire.

Les CS malignes et non malignes avaient un profil démographique différent puisque les complications malignes se produisaient à un âge médian de 11,1 ans (p25 : 4,1 ans - p75) tandis que la CS non maligne survenait à l'âge médian de 0,13 ans (p25 : 0,01 an - p 75).

La figure 4 illustre l'apparition du risque de CS et montre que le risque de transformation maligne n'est pas constant tout au long de la vie ; il existe une incidence élevée en dessous de 1 an, puis le risque diminue avec l'âge jusqu'à 15 ans. Il semble être plus constant en dessus de 15 ans. Le risque cumulatif de CS sur vingt ans était de 24,3 % (IC à 95 % 15,3 %-38,5 %). Dans le registre français, l'âge très précoce au diagnostic (avant 3 mois) et la présence d'une cytopénie profonde sur le premier hémogramme étaient des facteurs de risque de complications hématologiques sévères. Le résultat de l'étude génotypique (gène *SBDS*) n'est pas un facteur pronostique de complications hématologiques.

Figure 4 : Dynamique de l'apparition des deux complications (cytopénie sévère malignes et non malignes) montrant le temps différent de l'apparition de ces complications. La figure 4a associe les 2 complications. La CS non maligne survient tôt dans la vie et jamais après l'âge de 15 ans (figure 4b), tandis que la CS maligne est diagnostiquée tout au long de la vie, même après l'âge de 30 ans (figure 4c).



Dans leur ensemble, la CS définitive était responsable de 15 des 17 décès observés dans la cohorte française sur 102 et les 6 survivants avaient tous bénéficiés d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

En plus de ces 24 patients ayant présenté une CS définitive, 21 patients ont eu des aspects transitoires de CS ou des anomalies clonales transitoires sans CS. Ces situations n'ont pas eu de conséquences sur la survie des patients concernés.

Dans 12 cas, la CS était transitoire, avec une normalisation en moins de trois mois. Une fois la récupération hématologique obtenue, la situation hématologique était stable. Uniquement un patient a présenté un autre nouvel épisode de CS non malin définitif huit ans plus tard.

Le caractère transitoire d'une CS apparaissait compatible avec une infection virale, bien que les infections virales courantes telles que le parvovirus, le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le cytomégalo virus (CMV) aient été exclues. Ces CS transitoires apparaissent généralement précocement avec un âge médian de 0.83 (p25 : 0,28 - p75: 3,4).

Chez neuf patients sans CS, les complications hématologiques consistaient en la détection de clones porteurs d'anomalies cytogénétiques détectés lors d'une évaluation médullaire de routine. Les anomalies cytogénétiques identifiées étaient soit un isochromosome (7)(q10) chez 3 patients, soit une délétion (del 20 q) chez 5 patients. Les caractéristiques cytologiques dans de tels cas n'étaient pas différentes de celles observées sur les frottis de routine de la moelle osseuse.

5.5 SBDS et l'altération de l'hématopoïèse :

5.5.1 Généralités sur l'hématopoïèse clonale et les techniques d'études

L'hématopoïèse est le processus de multiplication / maturation / différenciation cellulaire qui permet au corps de maintenir tout au long de la vie un nombre suffisant de cellules sanguines pour répondre à ces besoins physiologiques. A partir de cellules souches, auto renouvelées, les différentes lignées des cellules sanguines se différencient et leurs nombres restent constants tout le long de la vie ou tout au moins varient dans une proportion limitée. Ce processus est bien sûr très complexe et ne fera pas l'objet d'une présentation ici³⁴. A l'état normal ce processus n'est pas clonal et en dépit de la diversité

des cellules sanguines et de leurs précurseurs, celles-ci possèdent les mêmes caractéristiques génétiques germinales qui sont celles du sujet. Ceci est partiellement vrai, car l'hématopoïèse comporte une multiplication cellulaire intensive qui s'accompagne de mutations mais celles-ci dans la majorité des cas ne produisent pas de cellules viables. La transformation maligne médullaire – leucémie ou myélodysplasie – se caractérise au contraire par l'émergence d'une cellule (et de ces descendants... un clone de cellules) caractérisée par une mutation (ou une accumulation de plusieurs mutations). Cette évolution clonale est favorisée par des mutations génétiques constitutionnelles. Mais en dehors de cette 'explosion' clonale, hautement pathologique et potentiellement létale, la moelle d'un sujet peut comporter de façon plus ou moins durable, la présence d'un clone minoritaire, qui peut représenter un faible pourcentage des cellules médullaires. On parle alors d'hématopoïèse clonale. Chez un sujet 'sain', non porteur d'une maladie génétique entraînant une susceptibilité à la transformation leucémique, le vieillissement est associée à une progression de cette hématopoïèse clonale qui reste silencieuse la plupart du temps³⁵⁻³⁷. La possibilité de la présence d'une hématopoïèse clonale s'explique car parmi les clones qui émergent dans la moelle, certains ont certes un potentiel délétère (car favorisant par exemple la prolifération cellulaire) mais d'autres peuvent être considérés comme sans conséquence. Il peut même exister des clones ayant des caractéristiques favorables. On parle alors de compensations génétiques qui est la traduction du terme anglais 'somatic genetic rescue'³⁸. On est donc amené à distinguer l'hématopoïèse clonale (qui est juste la description de la présence d'un ou de plusieurs clones au sein d'une moelle) de la transformation maligne, qui non seulement s'appuie sur un clone mutant, mais suppose que ce clone présente des caractéristiques cellulaires délétères pour prédominer sur le reste des cellules sanguines et être responsables d'une complication humaine cliniquement détectables.

La détection de ces clones a grandement bénéficié de l'avancée des techniques moléculaires. La première technique utilisée a été la cytogénétique qui analyse le nombre et la structure des chromosomes. Ces techniques sont largement complétées actuellement par les techniques de séquençage haut débit qui permettent d'étudier simultanément un panel de gènes. Ces dernières techniques sont à la fois plus précises, et aussi permettent d'analyser un plus grand nombre de cellules à la fois, permettant à la fois d'identifier des

variants pathogènes sur des gènes, mais aussi permet d'analyser leur fréquence (terme anglais : variant allele frequency = VAF) et même la fréquence relative des 2 allèles d'un gène et donc offrent une estimation du nombre de chromosomes.

5.5.2 Les anomalies identifiées dans le SDS : état stable et évolution clonale

L'état hématologique stable dans la maladie de Shwachman comporte pratiquement exclusivement une neutropénie, qui est comprise comme une conséquence directe de la mutation SBDS, impactant la survie du neutrophile. Il est acquis que cette neutropénie n'est pas dû à un défaut de l'environnement médullaire dans lequel niche la cellule souche, mais plutôt à un défaut porté par la cellule elle-même³⁹.

Mais les complications hématologiques relèvent elles d'une évolution clonale, qui débute tôt dans la vie des patients et peut rester quiescente ou devenir prédominante avec des conséquences catastrophiques sur l'état de santé du patient. La présence d'une hématopoïèse clonale, à l'état stable, est connue depuis plus de 20 ans dans le SDS.

Deux anomalies cytogénétiques ont été décrites et étaient connues pour être des anomalies 'indolentes' sans conséquence délétère sur les caractéristiques sanguines du patient: il s'agit de la présence d'un iso chromosome du bras long du chromosome 7 (Iso7q) et la présence d'une délétion du bras long du chromosome 20 (del 20q)^{31-33;40-44}.

La technique de séquençage de nouvelle génération ciblé (NGS) a largement étendu notre connaissance de l'hématopoïèse clonale, dans le SDS comme dans de nombreuses autres pathologies³⁵⁻³⁷.

La première étude s'étant intéressée à la phase stable de la maladie est celle du groupe de St Louis, Missouri ⁴⁵. Cette étude transversale évaluait la prévalence de variants (46 gènes) parmi une cohorte de patients avec neutropénie congénitale dont 27 patients atteints de SDS. Aucun de ces patients n'avait de signes de SMD ou de LAM au moment de l'évaluation. Dans cette analyse, une hématopoïèse clonale avec présence d'un ou plusieurs variants de *TP53* a été observée chez 48% (13/27) des patients atteints de SDS. En revanche, aucune anomalie de *TP53* n'a été observée dans les cas de neutropénie ELANE qui était un autre groupe de neutropénies congénitales étudié. De façon notable,

la fréquence allélique des mutants (VAF) *TP53* était pour la plupart des patients très faible, entre 0,1% et 7% (moyenne 0,1%).

Dans une autre étude, une équipe de Boston ⁴⁶ a étudié par NGS 1514 patients atteints de SMD ayant reçu une transplantation médullaire du fait de leur sévérité. Aucun de ces patients n'était connu à l'avance pour présenter un SDS. Or en sélectionnant, les 289 patients présentant des mutations *TP53* ; les 7 plus jeunes (< 35 ans), qui présentaient aussi une évolution défavorable après greffe étaient tous porteurs de mutations *SBDS*.

Dans l'étude française, à ce jour publiée uniquement en abstract ⁴⁷, sur 80 patients porteurs d'un SDS, la prévalence des variants de *TP53* est apparue très élevée (environ 50%). Dans cette étude, la VAF des variants de *TP53* est forte (> 20%), aussi bien chez les patients présentant une CS maligne (*i.e.* MDS ou LAM) que chez ceux présentant une CS sans clone cytogénétique (*i.e.* aplasie) tandis que des valeurs de VAF intermédiaires (entre 0,1 % et 20%) sont observées à l'état stable. Le suivi séquentiel chez un même patient montre une variabilité importante de la VAF *TP53* dans le temps et également une variabilité des clones *TP53* observés, certains pouvant s'éteindre, tandis que d'autres clones apparaissent.

Il a semblé aussi significatif, pour les quelques patients étudiés, de noter que les clones observés lors de la transformation maligne étaient typiquement différents des clones observés lors de la phase chronique. Le suivi des patients est donc important pour apprécier l'hétérogénéité et la dynamique clonale.

Dans cette étude, l'étude simultanée du prélèvement sanguin et médullaire pour 12 patients a montré des résultats similaires entre le sang et la moelle pour la détection des clones et pour l'estimation de la VAF, ce qui permet d'envisager un suivi sanguin régulier, nettement plus acceptable pour les patients car moins invasif que le suivi médullaire.

Un nouveau pas a été franchi par une étude du registre USA sur 129 patients en utilisant non pas la technique de séquençage ciblé NGS, mais une technique de « séquençage de l'exome »¹⁶. Cette étude transversale apporte plusieurs informations clés sur le paysage mutationnel acquis dans le SDS, confirmant la grande fréquence des clones *TP53* usuellement présent avec une faible VAF à l'état stable, tandis que les complications aiguës sont plutôt associées à des variants bi alléliques de *TP53* avec une forte VAF. Ce

travail montre la présence, de façon concomitante aux clones mutés *TP53* mais dans les clones distincts, et avec une prévalence similaire, de clones mutés porteurs des mutations perte de fonction d'*EIF6*. Il s'agit de délétions ou de mutations ponctuelles affectant la fonction d'*e IF6*.

Ce travail met en évidence la détection de mutations d'*EIF6* avec une forte prévalence à des VAF généralement faibles.

5.5.3 Le concept de compensation génétique somatique / somatic genetic rescue et la maladie de Swachman : le pire n'est pas le plus sûr?

Dans de nombreuses pathologies génétiques constitutionnelles hématologiques, l'évolution des patients peut être marquée par des atténuations de l'expression de la maladie liées à la présence de mutations acquises. On parle de « compensation génétique somatique » pour ces mutations acquises qui permettent d'atténuer le phénotype lié à la mutation germinale³⁸.

Ces mécanismes de compensation génétique somatique, comme d'ailleurs les variants délétères, n'arrivent pas au hasard et correspondent à des adaptations de la cellule à la dysfonction induite par l'anomalie germinale.

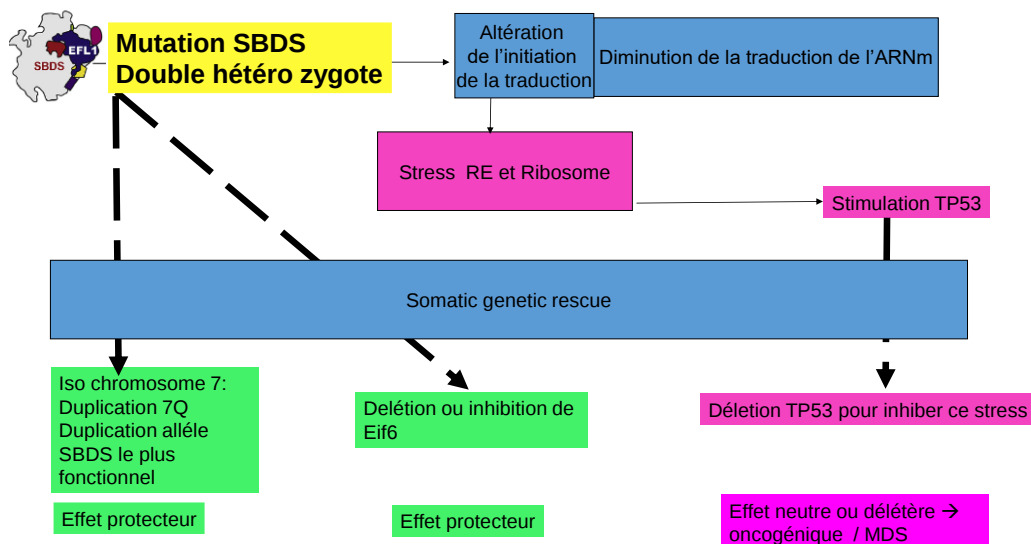
L'implication des mutations *TP53* dans le SDS prend sens au vu de la connaissance des conséquences des mutations *SBDS* (chapitre 4). En effet, la protéine *SBDS* est impliquée, en association avec la protéine *EFL1* à la maturation terminale de la fraction 60S du ribosome et agit en expulsant le facteur inhibiteur *Eif6*. Ce processus de maturation est limité par les modifications structurales de *SBDS* qui inhibent la maturation finale du ribosome et donc la traduction de l'ARN messager en protéine. La limitation de la traduction induit un stress ribosomal induit qui en partie sous contrôle de la protéine *P53*³⁹. La conséquence première de cette pression est de sélectionner des cellules porteuses de mutations *P53* atténuant ce stress, mais pouvant libérer leur capacité proliférative et donc de favoriser des transformations leucémiques, puisque *P53* agit comme anti oncogène.

Mais la cellule ne dispose pas que de cette possibilité d'adaptation au stress du ribosome et 2 mécanismes de compensation génétique existent :

Ainsi l'iso chromosome du bras long du chromosome 7, i(7)(q10) aboutit à une perte du bras court du chromosome 7 (7p) et à une duplication du bras long (7q). Le gène *SBDS* étant situé en 7q et la présence d'un isochromosome i(7)(q10) aboutit à une duplication de l'allèle *SBDS* le plus productif et a donc un effet protecteur sur les cellules concernées.

Et l'inhibition du facteur inhibiteur Eif6 restaure en partie cette fonction, démontré par le travail commun de l'équipe de Cambridge et de l'institut Imagine ⁴⁸ dans des modèles cellulaires et des modèles de mouche *SBDS*. Ceci éclaire la dynamique des mutations cytogénétiques clonales déjà connues^{44;49}. En effet, la délétion du bras court du chromosome 20 emporte le gène *EIF6* ce qui permet de limiter les conséquences des variants délétères *SBDS* (figure 5). Et au-delà de la description d'un mécanisme cellulaire, l'effet bénéfique des variants *EIF6* observée *in vivo* ouvre la voie à une thérapie ciblée, ciblant EIF6 et visant à reproduire cet effet ⁵⁰⁻⁵².

Figure 5 : Compensation génétique somatique dans le SDS : vu schématique



6 Autres atteintes d'organes dans la maladie de Shwachman

6.1 Insuffisance pancréatique externe

L'insuffisance pancréatique externe est une association morbide clé dans le syndrome SDS, dont l'absence fait douter du diagnostic.

L'histologie du pancréas montre que la lésion typique est une dégénérescence graisseuse du pancréas tandis que l'architecture canalaire est préservée^{53;54}.

Cependant, affirmer l'existence d'une insuffisance pancréatique externe reste difficile car on estime que 98 % de la réserve pancréatique exocrine doit être perdue avant que les signes et symptômes de maldigestion ne se manifestent.

Les symptômes cliniques d'insuffisance pancréatique sont en général assez frustrés sauf dans la toute petite enfance. Une anorexie tenace est souvent fréquente, une diarrhée chronique, avec des selles abondantes et mousseuses, grasses, parfois des douleurs abdominales et enfin une cassure de la courbe de croissance peuvent être observées.

L'étude des graisses fécales (stéatorrhée) 3 jours de suite avec un régime contrôlé peuvent être normales, malgré un déficit important de la fonction acineuse pancréatique. Les termes d'insuffisance pancréatique (IP) et de suffisance pancréatique (SP) ont été inventés pour faire la distinction entre les sujets atteints d'IP, qui ont besoin de suppléments d'enzymes pancréatiques avec les repas et ceux avec SP, qui ont invariablement une perte de réserve pancréatique mais manquent de preuves cliniques de maldigestion. Ainsi, si on considère que pratiquement tous les patients SDS présentent une IPE, environ 30% sont « suffisants » concernant leur production en enzymes pancréatiques⁵³. L'âge interfère beaucoup pour l'expression de cette fonction pancréatique résiduelle ; l'âge de la vie où celle-ci est le plus prononcée est entre 3 mois et 5 ans.

Le diagnostic clinique de l'atteinte pancréatique est difficile aussi car la plupart des tests de la fonction pancréatique manquent de sensibilité et/ou de spécificité.

Parmi les méthodes ou tests diagnostiques sanguins, la mesure de la concentration sérique de trypsinogène immunoréactif apparaît performant¹⁹, mais est rarement disponible. L'amylasémie et la lipasémie chez les patients SDS sont uniformément faibles à tous les

âges, quels que soient l'état pancréatique ou la concentration de trypsinogène. Mais ces dosages dépendent aussi de l'âge des patients et sont bas chez tous les nourrissons.

Plusieurs approches non invasives alternatives pour établir ou exclure un dysfonctionnement pancréatique peuvent être envisagées.

Ceci peut se baser sur l'imagerie multidimensionnelle (échographie, tomodensitométrie ou IRM)⁵⁵⁻⁵⁸ pour la preuve d'un remplacement graisseux du pancréas.

Finalement, l'examen le plus fiable est la concentration d'élastase pancréatique dans les selles. Des concentrations inférieures à 200 µg/g dans les selles sont considérées comme significatives et une élastase fécale < 50 µg/g est évocatrice d'une insuffisance pancréatique exocrine sévère⁵⁹.

6.2 Statut nutritionnel et croissance

Le retard de croissance associé à la malnutrition est une caractéristique courante au cours de la première année de vie, en particulier avant le diagnostic. A la naissance ¼ des patients Shwachman présentent un retard de croissance intra utérin¹³. Elle est attribuable à divers facteurs, dont un apport nutritionnel insuffisant avec ou sans difficultés d'alimentation, une insuffisance pancréatique et des infections récurrentes mais aussi aux conséquences de la maladie. A un an, plus de la moitié des patients sont en dessous du 3^e percentile pour la taille et le poids. Après le diagnostic et avec un traitement approprié, la plupart des enfants récupèrent une vitesse de croissance normale, mais restent constamment en dessous du 3^e percentile pour la taille et le poids. L'équipe du registre italien²⁰ a étudié très précisément les paramètres de croissance qui sont détaillés dans la figure 6 (grade B).

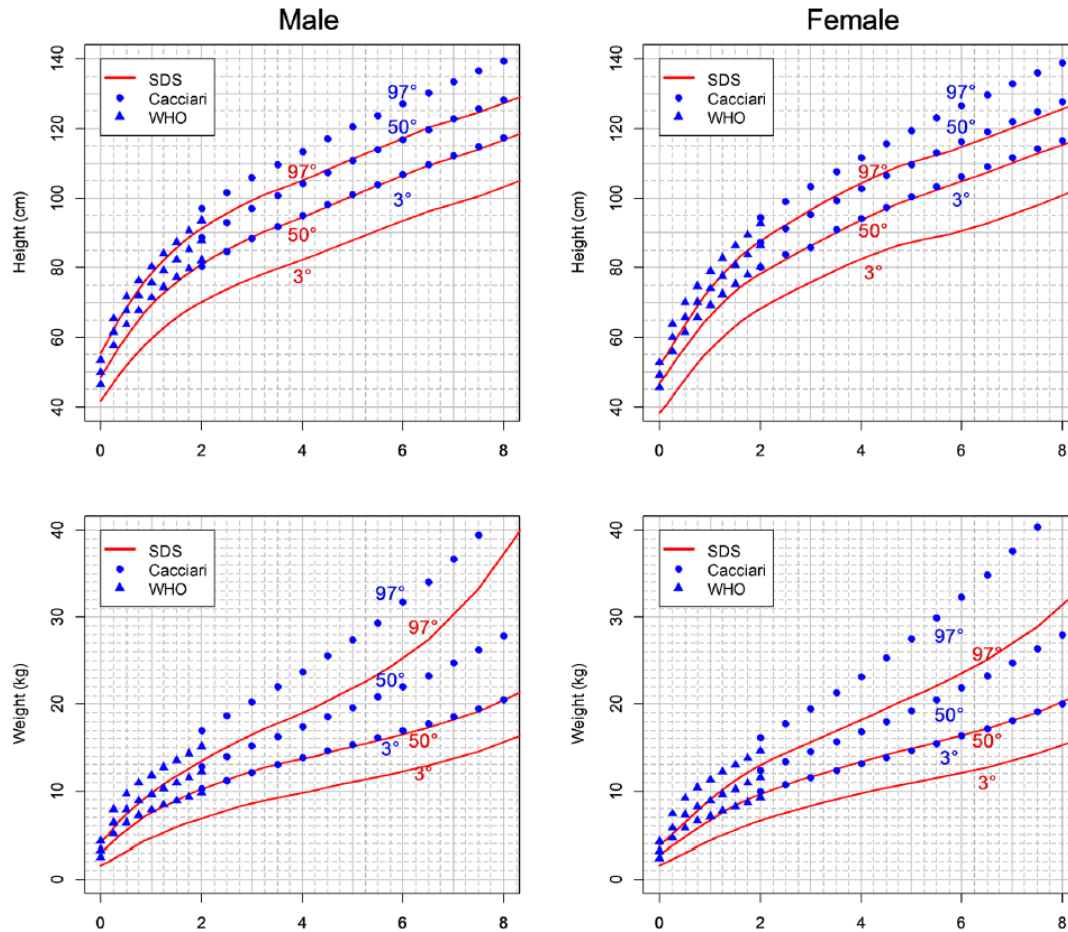


Figure 6 : croissance des patients SDS de 0 à 8 ans (registre italien)²⁰

Les carences en vitamines liposolubles (A, D, E et K) sont une conséquence de la malabsorption des graisses et probablement aussi, pour la vitamine A, d'un stockage déficient dans les cellules stellaires du foie^{60;61}.

Il existe très peu d'études sur les déficits vitaminiques dans le SDS, et les dosages vitaminiques sont juste mentionnés dans quelques cas cliniques. Dans une étude du groupe français récente, publiée en abstract uniquement, la caractéristique marquée du profil de déficit est un déficit en vitamine A. Dans cette étude (grade C), une comparaison est faite avec les patients porteurs de mucoviscidose, cette pathologie étant la cause la plus fréquente d'insuffisance pancréatique externe. 124 patients de la cohorte française ont été comparés avec 171 patients atteints de mucoviscidose. La vitamine A, la protéine RBP, la vitamine D, E et la numération globulaire complète ont été effectuées à l'état

stable, à l'exclusion des périodes de complications hématologiques ou après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et des périodes d'administration de facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF). Au total, 807 analyses étaient disponibles chez les 124 patients atteints de SDS, toutes obtenues à l'état d'équilibre lors d'une consultation de routine, chez des patients recevant systématiquement des suppléments en enzymes pancréatiques et en vitamines liposolubles (ADE). Les concentrations médianes de vitamine A, D et E étaient respectivement de 250 µg/L [204-305], 26,7 ng/mL [20-34] et 8,15 [6,48-9,5] mg/L. Compte tenu du seuil normal (*i.e.* 400 µg/L pour la vitamine A, 8 mg/l pour la vitamine E et 10 ng/ml pour 1 25 OH de vitamine D), une carence en vitamines A, E et D était présente dans 95 %, 49% et 24% des patients, respectivement. Les taux de vitamine A et E étaient significativement plus faibles chez les patients atteints de SDS par rapport aux patients atteints de mucoviscidose, ainsi que chez les patients atteints d'ANC, d'Hb, de plaquettes et de monocytes comme prévu. Aucune différence entre les patients atteints de mucoviscidose et de SDS n'a été observée en ce qui concerne la vitamine D. La cause de la carence en vitamine A n'était pas évidente car l'apport quotidien médian en vitamine A était de 259 UI / kg / jour, bien au-dessus des directives nutritionnelles courantes qui est d'environ 20 -40 UI / kg / jour. La concentration en protéines de liaison au rétinol n'était disponible que dans 39 échantillons pour 17 patients. Sa valeur médiane était de 21 [17-27] mg/L avec un rapport molaire A vitamine A/RBP de 0,98 presque normal. Le nombre limité de tests n'a permis aucune conclusion, concernant l'étiologie du déficit en vitamine A (déficit du transporteur de la vitamine A ou stocks hépatiques déficients). Enfin, l'étude entre chaque taux de vitamines et 3 paramètres sanguins (Hb, ANC et plaquettes) montrait une corrélation positive entre la vitamine A et le nombre de neutrophiles ; entre la vitamine E et l'Hb et le nombre de plaquettes. Aucune corrélation n'a été observée entre la vitamine D et les paramètres sanguins.

6.3 Atteintes hépatiques

L'atteinte hépatique est très fréquente dans le SDS. Elle se présente par plusieurs aspects. L'hépatomégalie est fréquente chez les jeunes enfants. Une élévation des enzymes hépatiques sériques est souvent observée ; jusqu'à 75 % des patients, le plus souvent chez les jeunes enfants, et avec une tendance à la normalisation au delà de l'âge de 5 ans.

Chez l'adolescent et l'adulte jeune, de façon récente, il a été rapporté des atteintes plus sévères, avec quelques cas de cirrhose hépatique. Ainsi, une défaillance hépatique s'est révélée lors d'un conditionnement pour une GMO⁶². Dans un autre cas, cette atteinte hépatique, qui va justifier une transplantation hépatique⁶³, a été imputée à une intoxication chronique à la vitamine A, mais la description de ce cas concernant l'exposition à la vitamine A ne semble pas correspondre à une intoxication chronique. Dans le registre français, 2 cas d'hépatopathie tardive sont observés, sans lien avec une prise excessive de vitamine A, et les données histologiques, y compris de nouveau-né avec atteinte hépatique, montrent des lésions d'inflammation chronique des voies biliaires et une infiltration graisseuse du foie lui-même^{54;64;65}.

6.4 Manifestations squelettiques et osseuses

Les atteintes osseuses associées au SDS comprennent la dysplasie squelettique^{55;66-68} et l'ostéoporose à faible renouvellement⁶⁹. L'atteinte osseuse correspond à une anomalie des chondrocytes et en particulier de leur synthèse protéique dans le reticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi⁷⁰. Les complications osseuses concernant la cage thoracique peuvent avoir un retentissement néonatal avec un thorax étroit entraînant à terme un risque de retentissement sur la fonction respiratoire⁷¹. L'atteinte des membres et du rachis entraîne des complications après l'âge de la marche. La fragilité des cartilages est responsable d'épiphyseolyses et de malpositions coxo fémorales. La dysplasie métaphysaire de l'extrémité inférieure des fémurs peut entraîner des défauts d'alignements des membres inférieurs. Enfin des scolioses sévères peuvent être observées durant la croissance, particulièrement en début de 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 fonctionnel permanent, principalement dû aux anomalies morphologiques des membres inférieurs dans le plan frontal ou axial (troubles torsionnels des membres inférieurs, genu valgum ou genu varum) responsables d'une limitation d'un périmètre de marche et de douleurs chroniques. L'atteinte des cartilages explique en partie une taille adulte réduite parfois largement inférieure à 150 cm. L'impact sur la croissance staturale est de l'hormone de croissance est variable^{72;73}. Plusieurs autres anomalies osseuses moins fréquentes telles que des doigts surnuméraires et une syndactylie ont également été décrites⁷⁴.

TABLEAU 5. Modifications longitudinales du phénotype squelettique dans le SDS

Age du patient	Type de modifications	Os concernés
Petite enfance	Apparition retardée des centres d'ossification secondaires	Poignet, main, fémur
	Métaphyses larges et irrégulières	Côtes, poignet
	Ostéopénie, os wormiens	Os tubulaires, crane
	Petit thorax	
Enfance	Développement lent des centres d'ossification secondaires	Poignet, main, femur
	Irrégularité et sclérose des métaphyses	Fémur
	Ostéogénie	Os tubulaires, colonne vertébrale
	Scoliose	
Adolescence	Irrégularité, sclérose et croissance asymétrique des métaphyses	Fémur
	Fractures de stress, déformation	Fémur
	Fracture des corps vertébraux	Colonne vertébrale
	Déformation du rachis (Scoliose)	Colonne vertébrale
Age adulte	Fracture des corps vertébraux	Colonne vertébrale

6.5 Atteintes endocriniennes et hormonales

La possibilité d'un diabète insulino dépendant, compliquant l'atteinte du pancréas externe est assez exceptionnelle ^{75;76}, et concerne 2 patients du registre français.

On note aussi qu'un déficit authentique en hormone de croissance peut contribuer parfois à la petite taille des patients ^{73;77}.

6.6 Atteintes cardiaques

Environ 15% des patients SDS présentent une atteinte cardiaque, soit par une malformation, soit par une atteinte myocardique. Parmi les malformations, la coarctation de l'aorte semble particulièrement fréquente⁷⁸.

Table 6: Description détaillée des atteintes cardiaques observées dans le SDS dans la série française⁷⁸.

	Num Pt	SBDS Mutations (proteins)	Age au diagnostic de l'atteinte cardiaque	Malformations	Pathologie associée	Traitement	Suivi
Malformation	5073	K62X C84fs	4 mois	Coarctation de l'aorte		Chirurgie à 10 ans	Décès à 33 ans de SMD
	5080	C84fs c.258+1G>A	8 jours	Double arc aortique		Chirurgie 1 mois	Vivant 32 ans
	5029	K62X C84fs	5 mois	Defect Atrio septal (ostium secundum)		Surveillance	Vivant 21 ans
	5321	K62X C84fs	2 mois	Defect Ventriculo septal		Surveillance	Vivant 11 ans
	5779	K62X C84fs	2 mois	Tetralogie de Fallot		Chirurgie à 6 mois	Vivant 6 ans
	6251	C84fs .C119T	10 ans	Defect Atrio septal (ostium secundum)		Chirurgie à 21 ans	Vivant 22 ans
Defaut de fonction	5745	K62X C84fs	12 ans	Cardiomyopathie dilatée	H1N1	inotrope	Recupération Vivant 17 ans
	5770	C84fs +deletion	13 mois	Cardiomyopathie dilatée	Rougeole		Décès en rapport avec des infections et un choc cardiogénique
	5769	C84fs +deletion	6 mois	Cardiomyopathie dilatée			Décès en rapport avec sepsis
	5225	K62X C84fs	9 ans	Cardiomyopathie dilatée		Traitement symptomatique	Recupération vivant 22 ans
	5128	C84fs C119R	19 ans	cardiomyopathie dilatée	non 5 ans Post HSCT CR TBI cyclophosphamide	Traitement symptomatique	Condition stable 27 ans
	5622	K62X C84fs	1 an	Cardiomyopathie dilatée		Traitement symptomatique	Recupération vivant 19 ans

6.7 Atteintes musculaires

Il existe plusieurs cas rapportant un syndrome myopathique. La présence d'un ptosis a été noté chez ces patients.⁷⁹

6.8 Atteintes dentaires

Une éruption retardée des dents permanentes, une dysplasie de l'émail, un risque accru de caries dentaires, des ulcérations neutropéniques et une maladie parodontale (gingivite et parodontite) peuvent également survenir²⁷.

6.9 Atteintes neurologiques, neuro psychiques et troubles du développement

Les patients porteurs d'un SDS présentent fréquemment des difficultés à la fois des apprentissages et de la sociabilité^{21;80}.

Dans la série française, pour la tranche d'âge scolaire entre 6 et 11 ans, environ 60% étaient scolarisés soit avec un retard sur le cursus académique de plus de 2 ans, soit dans une classe adaptée de type ULIS. Le profil neuro psychologique des patients SDS reste particulier⁸¹. Seule une minorité des patients SDS présente un déficit cognitif significatif (QI < 60), tandis que la majorité des patients, tout en ayant des capacités cognitives satisfaisantes, montrent des capacités exécutives et des capacités sociales limitées. Les déficits des capacités cognitives dans de nombreux domaines de fonctionnement sont évidents chez la majorité des personnes atteintes de SDS, à différents niveaux de gravité, indiquant une hétérogénéité. Des capacités de raisonnement intellectuel inférieures à la moyenne (critères diagnostiques d'une déficience intellectuelle (*i.e.* QI < 2^e centile)) sont observées pour environ 1 patient sur 5^{80;82}. Un retard de développement du langage est observé chez environ 50% des enfants. Des difficultés dans le raisonnement visuel et l'intégration visuo-motrice, le fonctionnement du langage d'ordre supérieur (par exemple, la compréhension d'expressions figuratives, la connaissance des synonymes), la résolution de problèmes exécutifs et l'attention ont également été documentés. Des problèmes de comportement importants sont fréquemment signalés. Dans une étude portant sur 32 enfants/adolescents (âgés de 6 à 17 ans)⁸⁰, 19 % avaient déjà reçu un diagnostic d'hyperactivité avec déficit de l'attention, de trouble envahissant du

développement ou de trouble oppositionnel avec provocation, tandis que 31 % supplémentaires présentaient une combinaison d'inattention, d'agitation, d'impulsivité et de comportement d'opposition. De plus, sur les échelles d'évaluation comportementale, les parents indiquaient une fréquence accrue de problèmes d'attention (50 %) et de problèmes sociaux (34 %). Les déficits neurocognitifs se sont avérés indépendants de l'atteinte pancréatique, d'une atteinte de l'otite moyenne, d'une maladie chronique, de l'environnement familial et de l'âge. Compte tenu de la présence d'anomalies structurales sur la neuro-imagerie du cerveau ⁸³, les problèmes neurocognitifs et neurocomportementaux seraient les conséquences du dysfonctionnement du gène *SBDS* sur le cerveau.

Au delà des difficultés propres à la maladie, de ces particularités neuro psychiques constitutionnelles, le statut de maladie chronique et génétique et le risque de complications hématologiques sévères, changent dans cette pathologie chronique comme d'autres, la dynamique psychique de l'individu concerné et la dynamique familiale. Ceci engendre, pour les parents et les fratries des conséquences psychiques non négligeables. Il semble tout à fait pertinent que les patients et familles puissent avoir accès à des consultations psychologiques tout le long de leur prise en charge.

6.10 Dysmorphie

Plusieurs anomalies morphologiques constitutionnelles ont été observées, comme des fentes labio palatines , des anomalies des pouces ⁷⁴.

6.11 Tumeurs solides et risque de cancer

Plusieurs publications font état de la présence de tumeurs solides chez les patients porteurs d'un SDS comme cela a été rapporté pour d'autres atteintes constitutionnelles de la moelle osseuse dont une autre maladie ribosomale (anémie de Blackfan-Diamond). Le sur risque en matière de cancer et le profil des tumeurs observées restent néanmoins à être confirmé. Ceci a été revu récemment dans un travail de l'équipe française (tableau 7) ⁸⁴.

Tableau 7 **Tumeurs solides observées en France et dans la littérature** ⁸⁴

Numéro de Patient # référence	Sexe/age (année) Mutation	Cancer type TNM classification	Traitement	G-CSF ^a	Complications Infectieuses	Décès en lien avec le cancer	Survie après cancer (en mois)	Cause de décès (en le)	du
Registre français									
#5254	H/48 Cys84fs/Cys119Tyr	Esophageal squamous cell carcinoma T2N0M0	Neoadjuvant radio- & chimiothérapie Chirurgie	oui	Infectious Pleural effusions (<i>Pseudomonas stutzeri</i>)	Oui	13	DMV	(choc septique)
#5726	F/47 Cys84fs/Cys119Tyr	Carcinome papillaire et séreux du peritoine T3cN0M0	Neoadjuvant chimiothérapie, Chirurgie	oui	Emphysematous cystitis with multifocal pyelonephritis (no organism identified)	Oui	6	DMV	(choc septique)
#5601	F/43 Cys84fs/Lys62*	Adenocarcinome du sein T1aN0M0	Chirurgie radiothérapie	Non	No	ND	11	ND	
Patients identifiés dans la littérature									
#1 ⁸⁵	F/17 UD/UD	Dermatofibrosarcome (bras droit) TxN0M0	Chirurgie	No	No	UD	UD	ND	
#2 ⁸⁶	F/31 Cys84fs/Lys62*	Adenocarcinome mammaire ND	Radiothérapie	ND	ND	Oui	8	Maladie métastatique	
#3 ⁸⁷	M/38 Cys84fs/Lys62*	Adenocarcinome Pancréatique T3N0M0	Chirurgie (Whipple)	ND	ND	Oui	33	Maladie métastatique	
#4 ⁸⁸	F/43 ND/ND	Cancer de l'ovaire ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	

OS, overall survival; M, male; F, female; DMV, Défaillance multi viscérale; ND: non documenté; a: après le diagnostic de cancer.

6.12 Atteintes rares

L'existence d'un syndrome inflammatoire chronique a été observée⁸⁹.

6.13 Qualité de vie et SDS

La qualité de vie des patients SDS est fortement altérée par le poids des différentes comorbidités.

Durant la période de stabilité hématologique, les difficultés observées sont des difficultés liées aux particularités psycho cognitives, concernant à la fois la progression scolaire, l'insertion professionnelle. Les atteintes motrices et l'insuffisance pancréatique externe impactent défavorablement la qualité de vie.

6.14 Grossesse et fertilité dans le SDS

Le syndrome SDS n'est pas associé à une diminution de la fertilité. De nombreuses grossesses issues de femmes SDS sont rapportées⁹⁰ et dans le registre français, on note 8 enfants issus de parents SDS, dont 7 issus de mère SDS et 1 d'un père SDS. La maladie étant de transmission autosomique récessive, et la prévalence des hétérozygotes étant très faible, il n'y a pas eu de cas de transmission verticale de la maladie.

7 Syndrome de Shwachman Diamond non lié à SBDS

Dans environ 5% des cas, aucun variant pathogène n'est identifié sur le gène SBDS. Des variants de *JAGN1*⁹¹, *SRP54*⁹², *SRPRA*⁹³, *G6PC3*⁹⁴, *EFL1*⁹⁵, *COX412*⁹⁶, et *DNAJC21*⁹⁷⁻⁹⁹ ont été décrites chez des patients associant neutropénie et IPE, mais on doit souligner que pour chacune de ces entités, il existe des différences notables avec le tableau classique et majoritaire de syndrome de Shwachman lié au gène *SBDS*.

En l'absence de marqueurs spécifiques de chacune des entités génétiques, les stratégies diagnostiques actuelles utilisent des techniques de séquençage à haut débit (NGS) consistant à séquencer simultanément tous les gènes connus pour être impliqués dans la pathologie.

7.1 DNAJC21 (autosomique récessif)

La protéine DNAJC21 est une protéine interagissant avec le ribosome et à la fois avec la protéine SBDS et EFL1. Il semble dès lors logique que les patients avec des variants du gène codant pour cette protéine présentent des similarités phénotypiques proches de la maladie de Shwachman. Et effectivement, des variants bi alléliques pathogènes de ce gène ont été identifiés dans quelques cas, les patients concernés présentant au premier plan plutôt une anémie et une thrombopénie, associées à une insuffisance pancréatique externe⁹⁷⁻⁹⁹. Le phénotype clinique des patients porteurs de cette anomalie peut aussi s'apparenter aux dyskératoses congénitales.¹⁰⁰ La transmission est autosomique récessive.

7.2 SRP54 (autosomique dominant)

En 2017, des mutations du gène *SRP54* (signal recognition protein) ont été identifiées dans un cas français de syndrome de Shwachman *SBDS* négatif¹⁰¹. Dans le même temps, à partir du recrutement du registre français, en utilisant le séquençage de l'exome entier pour rechercher des variants chez des patients avec suspicion de neutropénies génétiques, il a été identifié 23 patients avec un variant hétérozygote dans le gène *SRP54*⁹². Finalement, seulement une proportion limitée des patients porteurs d'une mutation *SRP54* présentaient aussi une insuffisance pancréatique externe (3/23) et parfois un retard neurodéveloppemental sévère (n = 5 /23). La protéine *SRP54* est un composant clé du complexe ribonucléoprotéique qui assure la médiation du ciblage co-translationnel des protéines sécrétoires et membranaires vers le réticulum endoplasmique. Il a été montré que *SRP54* était spécifiquement régulé positivement au cours de la différenciation granulocytaire in vitro, et que les mutations de *SRP54* entraînaient une prolifération considérablement réduite des cellules granulocytaires associée à une apoptose dépendante de P53. L'examen de la moelle osseuse des patients mutés dans *SRP54* a révélé un blocage de maturation myéloïde (ce qui la distingue de la maladie de Shwachman) et des anomalies morphologiques des promyélocytes (dysgranulopoïèse majeure, anomalies du réticulum endoplasmique). L'évolution de ces patients est marquée par un besoin en G-CSF important, à la fois en dose et en durée, un taux important de mauvaise réponse au

G-CSF et une faible risque (par rapport au SDS / SBDS) de leucémie (non nul, mais risque actuellement estimé inférieur à 5%).¹⁰²

7.3 *EFL1* (autosomique récessif)

La protéine SBDS interagissant de façon physique avec la protéine EFL1, il semblait logique que des mutations délétères du gène codant pour cette protéine puissent entraîner un syndrome proche de du syndrome de Shwachman-Diamond (SDS).

Une première équipe a rapporté 6 patients porteurs de variants bi-alléliques de *EFL1*¹⁰³ présentant un syndrome similaire au SDS. La validation fonctionnelle de l'impact des mutations était absente de cette première étude et sera apporté par un travail de l'équipe de Cambridge et de Paris / institut Imagine, à partir des données du registre français⁹⁵. Dans ces travaux, des modèles cellulaires et animaux ont confirmé le caractère pathologique des mutations et ont précisé l'impact fonctionnel de ces dernières.

Globalement, le phénotype EFL1 comporte les mêmes atteintes que le syndrome de Shwachman SBDS, avec plusieurs particularités :

- sur le plan hématologique : l'anémie et la thrombopénie sont plus fréquentes que la neutropénie, et en particulier dans la période néonatale.
- L'atteinte osseuse est très sévère, responsable d'une très petite taille (> -5 DS)
- Il peut exister une atteinte hépatique évoluant vers la cirrhose (1 cas)

7.4 *JAGN1* *G6PC3* et autres gènes des neutropénies génétiques

Parmi d'autres maladies génétiques appartenant à la famille des neutropénies congénitales, l'association entre une diarrhée chronique, une insuffisance pancréatique externe, une neutropénie profonde et d'autres anomalies syndromiques comme une petite taille a été observée. La liste n'est sûrement pas exhaustive mais comporte les mutations de *JAGN1*⁹¹, *G6PC3*⁹⁴, *NUDFS2* (usuellement associée au syndrome de Leigh)^{104;105} et les mutations *COX412*¹⁰⁶ et enfin *SRP RA*⁹³. La diversité de ces entités justifie pour leur diagnostic génétique une approche pangénomique (séquençage de l'exome ou du génome) si la recherche des gènes plus classiques mentionnés plus haut n'est pas fructueuse.

7.5 Annexe 5 : revue de la littérature des 259 transplantations médullaires (juin 2022)

Tableau 1 Caractéristiques et résultats des patients SDS ayant été allogreffés

Auteur	N°	Age à la greffe (années)	Indication de l'allogreffe	Types de greffe	Types de conditionnement	Dépletion lymphocytaire T	Prophylaxie de la GVH	Toxicités (incluant la GVH aigue)	Survie	Cause de décès
Tsai, 1990. ¹⁰⁷	1	10	Atteinte médullaire	Géno identique	Cy, Bu	SAL	NR	Arrhythmie Atteinte Cardiaque GVH aigue	Décédé/ J23	Toxicité cardiaque
Barrios, 1991. ¹⁰⁸	1	17	Atteinte médullaire	Géno identique	Cy, TLI (3.6 Gy)	Non	Cyclosporine MTX	Diarrhée sévère GVH aigue cutanée	Vivant/ M9	
Seymour, 1993. ¹⁰⁹	1	38	LAM (M4)	Phenol identique	Cy, Bu	Non	Cyclosporine Corticoides	Dysfonction hépatique	Vivant / J97	
Smith 1995 and 1996. ^{25;110}	2	14	SMD	Géno identique	Cy, Bu	Alemtuzumab	NR	MVO légère	Vivant / M3	
		5	LAM (M5a)	Phenol identique	Cy, TBI	Non	NR		Décédé/ M12	Atteinte médullaire
Bunin, 1996. ¹¹¹	1	NR	Atteinte médullaire	Phenol identique	Cy, Ara-c, TBI (13.2 Gy)	Dépletion T avec T10B9	NR	Infection à Pseudomonas MVO sévère nécessitant une greffe hépatique	Vivant / M10	
Arseniev, 1996. ¹¹²	1	24	LAM (M4)	Géno identique	Cy, Bu	Non	Cyclosporine MTX	Mucite de Grade III Toxicité cardiaque, rénale, du SNC, infection à CMV, septicemia à Staphylocoque, Rechute à 9 mois post-greffe, GVH aigue cutanée et digestive de stade III	Décédé/ M10	Rechute Infection à CMV Défaillance multiviscérale
Dokal, 1997. ¹¹³	1	25	LAM (M6)	SMD	Cy, TBI (14.4 Gy)	Alemtuzumab	CSA MTX	Dysfonction cardiaque, pneumopathie à Aspergillus, GVH aigue digestive	Décédé/ M5	Penumopahtie Aspergillaire
Davies, 1997. ¹¹⁴	3	13	SMD	Donneur phénoïdentique	Cy, TBI (13.2 Gy)	Non	CSA MTX	Aucune	Vivante/ 1 an	
		8	SMD	Donneur phénoïdentique	Cy, TBI (13.2 Gy)	Non	CSA MTX	Détresse respiratoire et GVH aigue de stade II	Décédé/ M2	Détresse respiratoire
		7.5	SMD	Donneur phénoïdentique	Cy, TBI (13.2 Gy)	Non	CSA MTX	Infection	Décédé/ M2	Infection
Okcu, 1998. ¹¹⁵	2	8	SMD	Donneur phénoïdentique	Cy, Tt, TBI (12 Gy)	Dépletion ex-vivo de LT CD5-CD8 CD5-CD8 T cells	CSA MTX Corticoides	Convulsions, hyperglycémies sévères, acidose rénale tubulaire, hémorragie pulmonaire, GVH aigue de stade IV	Décédé/ J93	émorragie pulmonaire
		9	SMD	Génoidentique	Cy, Tt, TBI (12 Gy)	Ex-vivo	CSA MTX Corticoides	Convulsions, Insuffisance rénaleHémorragie	Décédé/ J32	Hémorragie pulmonaire

								pulmonaire Hyperglycémie GVH aigue de stade IV		
<i>Miano, 1998.</i> ³²	1	NR	NR	Phénoïdétique	Cy, Bu, Tt	NR	NR	NR	Vivant NR	
<i>Faber, 1999.</i> ¹¹⁶	1	5	SMD	SMD	Cy, Bu	Non	CSA MTX	Aucun	Vivant/ M18	
<i>Cipolli, 1999.</i> ¹¹⁷	1	13	LAL	Greffe allogénique (Donneur non rapporté)	NR	NR	NR	NR	Vivant/ M20	
<i>Cesaro, 2001.</i> ¹¹⁸	1	5	BMF	Greffe phénoïdétique	Cy, Bu, Tt	ATG	CSA MTX	Mucigte de stade III, réplication à CMV	Vivant/ M32	
<i>Fleitz, 2002.</i> ¹¹⁹	2	1	BMF	Donneur haploïdétique	M, VP, TLI (500 cGy)	ATG	CSA Corticoides	Mucite de grade III, sepsis à Enterobacter cloacae, GVH aigue digestive de stade	Vivant M22	
		3	BMF	SMD	M, VP	ATG	CSA	Cardiomyopathie, Stomatite de grade II, Toxicité digestive de grade II, GVH aigue cutanée de stade II	Vivant/ M36/	
<i>Hsu, 2002.</i> ¹²⁰	1	30	SMD	SMD	Cy, Bu	Non	CSA	Péricardite, Infection, Mucite de grade II mucositis Skin aGVHD	Décédé/M6/	Récidive du SMD et Syndrome de Sweet
<i>Park, 2002.</i> ¹²¹	1	21	LAM (M2)	SMD	Cy, TBI (12 Gy)	Non	CSA MTX	Septicémie à Staphylocoqu, GVH aigue de grade II	Vivant/ M13	
<i>Cunningham, 2002. {Cunningham, 2002 CUNNINGHAM20 02 /id</i>	3	16	BMF	Greffe phénoïdétique	NR	NR	NR	Infection à Adénovirus	Décédé/ J71	Infection
		12	SMD	Greffe phénoïdétique	NR	NR	NR	Aucune	Vivant/ 4.5 ans	
		3.5	SMD	Greffe de cordon	NR	NR	NR	Défaillance cardiaque	Décédé/ J30	Défaillance cardiaque
<i>Ritchie, 2002.</i> ⁶²	1	35	SMD	MRD	Cy, TBI (12 Gy)	NR	CSA MTX	Infection Atteinte hépatique	Décédé/ J135	MVO
<i>Mitsui, 2004.</i> ¹²²	1	18	LAM	Greffe phénoïdétique	Cy, TBI (12 Gy)	ATG	FK MTX	Septicémie à Staphylocoque epidermis, Zona, stomatite sévère, diarrheas, cellulite, GVH aigue de grade I	Vivant M34	
<i>Cesaro, 2005.</i> ¹²³	26	Médiane 10.3 (fourchette : 1.2-26.8)	16 aplasie médullaire 9 SMD /LAM 1 NR	19 greffes phénoïdétiques, 6 greffes génénoïdétiques, 1CSP	6 TBI 14 Bu 4 Flu 2 NR	17 alemtuzumab or ATG 4 ex-vivo (CD34+selection)	14 CSA ± MTX 6 autres 6 NR	15 GVH aigues 4 GVH chroniques	9 décédés/ édiane :J70 (20– 175) 17 vivants	3 Infections 3 SDRA/MVO 2 GVH aigues 1 NR
<i>Donadieu, 2005.</i> ¹²⁴	10	Median 7.7 (range 0.1- 26.5)	5 aplasie médullaire 4 SMD 1 LAM	6 greffes phénoïdétiques, 4 greffes génénoïdétiques	6 Cy, Bu 3 Cy, TBI (12Gy) 1 M, TBI (12Gy)	6 ATG	5 MTX +CSA 2 MTX+CSA+ corticoides 2 CSA 1	1 cardiomyopathie 1 ostéonécrose 1 détresse respiratoire 1 MVO 1 sarcome	6 vivants médiane 6.9 ans (3.1–16.8)	2 infections GVH de stade IV MVOMOF 1 SDRA

							corticothérapie	granulocytaire 1 SDRA 3 Infections 3 GVH aigue de stade II 3 GVH aigue gr IV 2 GVH chroniques	4 décès / médiane 5.6 mois (1.0-17)	recrute granulocytaire évolutive 1 rechute de SMD
Vibhakar, 2005. ¹²⁵	3	7	Aplasie médullaire	Grefe haploidentique	M, VP, TLI (5 Gy)	ATG	CSA	Infection à Clostridium difficile GVH aigue de stade III et GVH chronique	Vivant/ J623	
		1	Aplasie médullaire	Grefe haploidentique	M, VP, TLI (5 Gy)	ATG	CSA	Infection à Clostridium difficile Et GVH c=aigue cutanée Multiple blood infection C.Difficile aGVHD grade II	Vivant/J2029	
		0.9	Aplasie médullaire	Donneur haploidentique	M, VP, TLI (5 Gy)	ATG	CSA	C.Difficile aGVHD grade II	Vivant/ J309	
Sauer, 2007. ¹²⁶	3	17	Aplasie médullaire	SMD	Flu, M, Treo	Alemtuzumab	CSA MTX	Mucite de grade II	Vivant 2 ans	
		7	SMD	Grefe phénoidentique	Flu, M, Treo	Alemtuzumab	CSA MTX	Mucite de grade II GVH aigue de grade II	Vivant M16	
		1	Aplasie médullaire	Grefe haploidentique	Flu, M, Treo	ATG	CSA MMF	Fibrose pulmonaire idiopathique	Décédé/ J98	Fibrose pulmonaire idiopathique
Bhata, 2008. ¹²⁷	7	Médiane 8.0 (fourchette 1-29)	1 aplasie médullaire 5 SMD 1 LAM	4 phénoidentique 3 greffes génodentiques	Flu, M	Alemtuzumab	6 CSA +MTX 1 CSA + corticoïdes	4 infections virales et bactériennes 2 épisodes d'insuffisance rénale aigue 1 mucite de grade 1 2 GVH aigues cutanées de stade I-II	Tous vivants/ médiane 548 jours (93-920)	
Linden, 2010 ¹²⁸	1	6	SMD	SMD	Cy, Bu, M	Non	CSA	Réactivation à CMV Cystite hémorragique Gastroentérite sévère à Clostridium difficile GVH aigue cutanée et digestive de stade III	Vivant/ M24	
Bizzetto, 2011. ¹²⁹	2	NR	NR	1 USP apparenté	Myéloblastique	NR	NR	NR	Vivant/ NR	
		NR	NR	1 USP non- apparenté	NR	NR	NR	NR	Vivant/ NR	
Keogh, 2012. ⁷¹	1	11	SMD	SMD	Flu, M	Alemtuzumab	NR	NR		
		NR	+Rejet de la première greffe	SMD	Flu, Muromonab-CD3, steroids	No	NR	Aucune	Vivante/ 5 ans	
Bertaina, 2014. ⁴⁸	1	1	NR	Haploidentique	NR	Dépletion x-vivo αβ+ T/ CD19+	Aucune	NR	Vivant/ NR	
Delaporta, 2017. ¹³⁰	1	1	SMD	SMD	NR	NR	NR	NR	Vivant/ 9 ans	
Isaev, 2017. ¹³¹	1	1.3	SMD	SMD	NR	No	NR	Infection à CMV		
		6.9	Second rejet de greffe	USP + greffe génodentique)	Flu, Treo, Tt	ATG	CSA MMF	Infection, Mucite de grade II, adénolymphite cervicale,	Vivant/ J160	

								GVH aigue cutanée et digestive de stade I-II		
Burrough, 2017. ¹³²	3	19.4	Aplasie médullaire	Grefe phénoïdétique	Treo, Flu	Non	FK MTX	Aucune	Vivant/ 5.5 ans	
		7.2	Aplasie médullaire	Grefe phénoïdétique (PBSC)	Treo, Flu	Non	FK MTX	GVH aigue	Vivant/ 4.6 ans	
		2.8	Aplasie médullaire	Grefe phénoïdétique	Treo, Flu	Non	FK MTX	GVH aigue	Vivant/ 3.1 ans	
Shimosato, 2018. ¹³³	1	3.9	SMD	Grefe phénoïdétique	M, Flu	ATG	FK MTX	NR	Vivant/ 4 ans	
Sonoda, 2018. ¹³⁴	1	16	SMD	Grefe génoidentique	M, Flu, TBI (5 Gy)	Non	FK MTX	Encéphalite, PRES Syndrome Insuffisance rénale Pneumopathie interstitielle GVH digestive III	Décédé/ M15	insuffisance rénale et respiratoire
Yoshimur, 2020. ¹³⁵	1	7	LAM	USP	M, Flu, Ara-C	NoN	FK MTX	Infection Thrombocytopénie auto-immune GVH aigue cutanée et digestive de stade III	Vivant/ M15	
Cesaro, 2020. ¹³⁰	15	6 (2.2-43.1)	7 aplasie médullaire 6 LAM 2 SMD	NR	NR	NR	NR	Infection	11/15 vivants / médiane 1.4 an (0-14.3)	aspergillose pulmonaire et cérébrale 1 sepsis à Pseudomonas et Aspergillaire 2 rejets d'allogreffe
Myers, 2020. ¹³⁶	52	7 (0.4-51)	39 aplasie médullaire	16 SMD 4 greffes haploïdétiques 15 greffes phénoïdétiques 4 USP	13 conditionnements myéloablatifs 26 Conditionnements d'intensité réduite	22 ATG 14 alemtuzumab 3 ex-vivo	7 MTX+FK 3 FK+MMF 1 FK 13 CSA+MTX 7 CSA+MMF 5 CSA	MVOInfection Défaillance multiviscérale 7 GVH aigue de stade II 3GVH aigue de stade III-IV GVH chroniques	29/39 vivants médiane M60 (6-170)	VH et rejets de greffe, causes principales de décès
		18 (11-50)	13 SMD/ LAM	3 greffes génoidentiques 1 greffe haploïdétique 9 greffes phénoïdétiques	8 conditionnements myéloablatifs 5 Conditionnements d'intensité réduite	5 ATG 4 alemtuzumab 2 ex-vivo	CSA+ MTX or MMF	MVOInfection Défaillance multiviscérale 1GVH aigue de stade II 5GVH aigue de stade III-IV 3GVH chroniques	2/13 vivants / médiane de 6 mois (0.9-65)	Rechute
Cesaro, 2020 BMT. ¹³⁰	74	8.7 (0.8-42.9)	6 LAM 7 SMD 61 patients avec aplasie médullaire	18 greffes génoidentiques 50 greffes phénoïdétiques 6 greffes de CSP	36 CR myéloablatifs 31 RIC 7	36 ATG 13 alemtuzumab 9 ex-vivo 1 anti-LFA1	10 CSA 29 CSA or FK + short MTX 19 CSA+ MMF autre	Infection 20 GVH aigues de stade I-II aGVHD 17 GVH aigues de stade III-IV 12 GVH chroniques	46/76 vivants / médiane 7,3 ans (4.8-10.2)	regression ou rechutes 21 toxicités post-greffe

Legend aGVHD = acute graft versus host disease; cGVHD = cronic graft versus host disease; FU=follow-up; NR=not reported; Cy = cyclophosphamide; CSA=Cyclosporine A; MTX= Methotrexate; VOD = hepatic veno-occlusive disease; BMF= bone marrow failure; AML= acute myeloid leukemia; MOF = multiorgan failure; NE=Not evaluable; MDS= myelodysplastic syndrome; FK= tacrolimus; MMF= mycophenolate mofetil; ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome;

7.6 Annexe 6 : Résumé des propositions concernant la transplantation médullaire dans le SDS ayant fait l'objet d'un consensus ¹³⁷

Sujet	Affirmations	Degré de preuves
Indication	La recherche d'un donneur de cellules souches doit être activée chez les patients présentant une cytopénie progressive (erythroïde/ plaquettaires), l'apparition d'une dépendance transfusionnelle, d'infections récurrentes ou d'évolution clonale défavorable.	B
	Il existe une indication formelle de GCSH en cas de CS sans clone (ou aplasie médullaire), au delà d'une période de surveillance de quelques semaines durant laquelle la cytopénie (erythrocytaire ou plaquettaires) peut récupérer spontanément	B
	Compte tenu du très mauvais pronostic du patient atteint de SDS atteint de leucémie ou SMD, l'allo-HSCT doit être réalisée avant que la leucémie/SMD manifeste ne soit établie.	B
	L'étude des mutations oncogènes impliquées dans l'évolution clonale, telles que TP53 et EIF6, devrait être réalisée mais actuellement leur utilisation pour la décision clinique n'est pas encore validée.	B
Donneurs	L'étude génétique et HLA des parents et des frères et sœurs du proband est conseillée dès le diagnostic de SDS	B
	Un frère ou une sœur ou un parent apparenté et en bonne santé, avec ou sans mutation hétérozygote autosomique récessive de la SDS convient comme donneur de cellules souches.	B
	La moelle osseuse est préférable au sang périphérique en tant que source de cellules souches.	B
	Un donneur apparié HLA apparenté est le premier choix, si disponible, ou alternativement, un donneur non apparenté HLA apparié pour A, B, C, DRB1, DQB1 loci (10/10). Comme deuxième choix, un donneur non apparenté présentant une seule différence d'antigène/allèle aux loci de classe I ou une différence d'allèle au locus de classe DRB1 (9/10) devrait être envisagé.	B
	Une source de sang de cordon ombilical non apparentée est une option si un donneur n'est pas disponible, à condition qu'un nombre adéquat de cellules nucléées soit disponible ($> 3,7 \times 10^7/\text{kg}$) et que le HLA soit apparié pour les loci HLA A, B, C, DRB1 (8/8) ou avec une seule différence antigène/allèle aux loci A, B, C de classe I ou une différence d'allèle unique au locus de classe DRB1 (7/8).	B

	L'utilisation d'un donneur haploidentique ou d'un donneur non apparenté présentant 2 disparités ou plus entre les 5 principaux loci HLA A, B, C, DRB1, DQB1 est à considérer, en particulier en situation d'urgence clinique.	B
Préparation à la greffe conditionnement	Un conditionnement à intensité réduite est recommandé pour les patients atteints de SDS atteints de CS non clonale (aplasie)	B
	Un conditionnement myéloablatif à base de chimiothérapie est recommandé pour les patients atteints de SDS atteints de SMD/LAM.	B
	L'utilisation d'un régime de conditionnement myéloablatif à base de TCC n'est pas recommandée.	B
	La chimiothérapie cytoréductrice avant GCSH chez les patients atteints de SMDS / LAM est une option, bien que son efficacité sur le résultat soit encore débattue.	B
	Des approches novatrices sur mesure pourraient être envisagées pour les patients présentant une réserve de cellules souches réduite en SMD/LAM avancée. Une approche séquentielle avec une chimiothérapie anti-leucémique intensive modérée suivie d'une GCSH RIC peut être envisagée chez les patients atteints de SMD ou de LAM avancés.	B
Prévention de la GVH	La calcineurine inhibiteurs cyclosporine ou tacrolimus, seule ou associée à du méthotrexate de courte durée ou du micophénolate mofétil représentent les schémas de référence pour la prophylaxie de la GVH après une greffe de cellules souches non manipulée.	B
	L'épuisement du T in vivo à l'aide de l'ATG ou de l'alemtuzumab est le schéma thérapeutique de référence pour réduire le risque d'échec du greffon et de GVH post-transplantation.	B
	Dans le contexte d'une paire receveur/donneur haploidentique ou très incompatible, l'expérience de l'utilisation de l'épuisement des lymphocytes T ou du cyclofosfamide post-transplantation comme prophylaxie de la GVH est limitée et doit être considérée comme expérimentale.	EO

8 Références

Reference List

1. Nezelof C, WATCHI M. L'hypoplasie congénitale lipomateuse du pancréas du pancréas exocrine chez l'enfant (2 observations et revue de la littérature). *Arch Fr.Pediatr.* 1961;18:1135-1172.
2. Shwachman H, DIAMOND LK, Oski FA, KHAW KT. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr.* 1964;65:645-663.
3. Bodian M, SHELDON W, LIGHTWOOD R. CONGENITAL HYPOPLASIA OF THE EXOCRINE PANCREAS. *Acta Paediatr.(Stockh)* 1964;53:282-293.
4. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat.Genet.* 2003;33:97-101.
5. Tsukahara K, Mayer OH. Thoracic insufficiency syndrome: Approaches to assessment and management. *Paediatr.Respir.Rev.* 2022
6. Singh A, Krishnan R, Bhattacharya M et al. Cartilage hair hypoplasia and celiac disease: report of an Indian girl with novel genotype. *Indian J Gastroenterol.* 2013;32:409-412.
7. Balasubramanian M, Sprigg A, Johnson DS. IMAGE syndrome: Case report with a previously unreported feature and review of published literature. *Am.J Med.Genet.A* 2010;152A:3138-3142.
8. Balasubramaniyan M, Kaur A, Sinha A, Gopinathan NR. Metaphyseal dysplasia, Spahr type: a mimicker of rickets. *BMJ Case.Rep.* 2019;12:
9. Cormier-Daire V. Spondylo-epi-metaphyseal dysplasia. *Best.Pract.Res.Clin.Rheumatol.* 2008;22:33-44.
10. Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanne-Chantelot C. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *Br.J.Haematol.* 2017;179:557-574.
11. Minelli A, Nicolis E, Cannioto Z et al. Incidence of Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr.Blood Cancer* 2012;59:1334-1335.
12. Donadieu J, Beaupain B, Lapillonne H et al. How Many Patients Have Congenital Neutropenia? a Population-Based Estimation from the Nationwide French Severe Chronic

- Neutropenia Registry [abstract]. Blood 2020; 136:40-41.
13. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B et al. Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. Haematologica 2012;97:1312-1319.
 14. Myers KC, Bolyard AA, Otto B et al. Variable clinical presentation of Shwachman-Diamond syndrome: update from the North American Shwachman-Diamond Syndrome Registry. J Pediatr 2014;164:866-870.
 15. Furutani E, Liu S, Galvin A et al. Hematologic complications with age in Shwachman-Diamond syndrome. Blood Adv. 2022;6:297-306.
 16. Kennedy AL, Myers KC, Bowman J et al. Distinct genetic pathways define pre-malignant versus compensatory clonal hematopoiesis in Shwachman-Diamond syndrome. Nat.Commun. 2021;12:1334.
 17. 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;135:81-88.
 18. Ginzberg H, Shin J, Ellis L et al. Segregation analysis in Shwachman-Diamond syndrome: evidence for recessive inheritance. Am.J.Hum.Genet. 2000;66:1413-1416.
 19. Ip WF, Dupuis A, Ellis L et al. Serum pancreatic enzymes define the pancreatic phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome. J.Pediatr. 2002;141:259-265.
 20. Cipolli M, Tridello G, Micheletto A et al. Normative growth charts for Shwachman-Diamond syndrome from Italian cohort of 0-8 years old. BMJ Open. 2019;9:e022617.
 21. Perobelli S, Nicolis E, Assael BM, Cipolli M. Further characterization of Shwachman-Diamond syndrome: psychological functioning and quality of life in adult and young patients. Am.J.Med.Genet.A 2012;158A:567-573.
 22. Cesaro S, Pegoraro A, Sainati L et al. A Prospective Study of Hematologic Complications and Long-Term Survival of Italian Patients Affected by Shwachman-Diamond Syndrome. J Pediatr 2020;219:196-201.
 23. Myers KC, Furutani E, Weller E et al. Clinical features and outcomes of patients with Shwachman-Diamond syndrome and myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Haematol. 2020;7:e238-e246.
 24. Aggett PJ, Cavanagh NPC, Matthew DJ et al. Shwachman's

- syndrome. *Arch.Dis.Childh.* 1980;55:331-347.
25. Smith OP, Hann IM, Chessells JM, Reeves BR, Milla P. Haematological abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome. *Br.J.Haematol.* 1996;94:279-284.
 26. Woods WG, Roloff JS, Lukens JN, Krivit W. The occurrence of leukemia in patients with the Shwachman syndrome. *J.Pediatr.* 1981;99:425-428.
 27. Ho W, Cheretakis C, Durie P, Kulkarni G, Glogauer M. Prevalence of oral diseases in Shwachman-Diamond syndrome. *Spec.Care Dentist.* 2007;27:52-58.
 28. Rotulo GA, Plat G, Beaupain B et al. Recurrent bacterial infections, but not fungal infections, characterise patients with ELANE-related neutropenia: a French Severe Chronic Neutropenia Registry study. *Br J Haematol.* 2021;194:908-920.
 29. Arber DA, Brunning RD, Orazi A et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: Swerdlow SHCEHNLJESPSASHTJVJW, ed.: WHO; 2008:124-126.
 30. Germing U, Aul C, Niemeyer CM, Haas R, Bennett JM. Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Ann.Hematol.* 2008;87:691-699.
 31. Dror Y, Squire J, Durie P, Freedman MH. Malignant myeloid transformation with isochromosome 7q in Shwachman-Diamond syndrome. *Leukemia* 1998;12:1591-1595.
 32. Maserati E, Minelli A, Pressato B et al. Shwachman syndrome as mutator phenotype responsible for myeloid dysplasia/neoplasia through karyotype instability and chromosomes 7 and 20 anomalies. *Genes Chromosomes.Cancer* 2006;45:375-382.
 33. Maserati E, Pressato B, Valli R et al. The route to development of myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia in Shwachman-Diamond syndrome: the role of ageing, karyotype instability, and acquired chromosome anomalies. *Br.J.Haematol.* 2009;145:190-197.
 34. Cosgrove J, Hustin LSP, de Boer RJ, Perie L. Hematopoiesis in numbers. *Trends Immunol.* 2021;42:1100-1112.
 35. Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science* 2019;366:
 36. Niroula A, Sekar A, Murakami MA et al. Distinction of lymphoid and myeloid clonal hematopoiesis. *Nat.Med.* 2021;27:1921-1927.
 37. Steensma DP, Ebert BL. Clonal hematopoiesis as a model for premalignant changes during

- aging. *Exp.Hematol.* 2020;83:48-56.
38. Revy P, Kannengiesser C, Fischer A. Somatic genetic rescue in Mendelian haematopoietic diseases. *Nat.Rev.Genet.* 2019;20:582-598.
 39. Zambetti NA, Bindels EM, van Strien PM et al. Deficiency of the ribosome biogenesis gene *Sbds* in hematopoietic stem and progenitor cells causes neutropenia in mice by attenuating lineage progression in myelocytes. *Haematologica* 2015;100:1285-1293.
 40. Dror Y, Durie P, Ginzberg H et al. Clonal evolution in marrows of patients with Shwachman-Diamond syndrome: a prospective 5-year follow-up study. *Exp.Hematol.* 2002;30:659-669.
 41. Pressato B, Valli R, Marletta C et al. Deletion of chromosome 20 in bone marrow of patients with Shwachman-Diamond syndrome, loss of the *EIF6* gene and benign prognosis. *Br.J Haematol.* 2012;157:503-505.
 42. Maserati E, Minelli A, Menna G et al. Familial myelodysplastic syndromes, monosomy 7/trisomy 8, and mutator effects. *Cancer Genet.Cytogenet.* 2004;148:155-158.
 43. Maserati E, Minelli A, Olivieri C et al. Isochromosome (7)(q10) in Shwachman syndrome without MDS/AML and role of chromosome 7 anomalies in myeloproliferative disorders. *Cancer Genet.Cytogenet.* 2000;121:167-171.
 44. Valli R, Minelli A, Galbiati M et al. Shwachman-Diamond syndrome with clonal interstitial deletion of the long arm of chromosome 20 in bone marrow: haematological features, prognosis and genomic instability. *Br.J Haematol.* 2019;184:974-981.
 45. Xia J, Miller CA, Baty J et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in congenital neutropenia. *Blood* 2018;131:408-416.
 46. Lindsley RC, Saber W, Mar BG et al. Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation. *N.Engl.J.Med.* 2017;376:536-547.
 47. Martignoles JA, Hirsch P, Beaupain B, Longval T. Impact and Dynamics of TP53 Mutated Clones in Shwachman Diamond Syndrome in a Series of 80 Patients [abstract]. *Blood* 2022;136 (sup 1):
 48. Tan S, Kermasson L, Hilcenko C et al. Somatic genetic rescue of a germline ribosome assembly defect. *Nat.Comm.* 2021;12:5044.
 49. Khan AW, Kennedy A, Furutani E et al. The frequent and clinically benign anomalies of chromosomes 7 and 20 in Shwachman-diamond syndrome

- may be subject to further clonal variations. *Mol.Cytogenet.* 2021;14:54.
50. Jungers CF, Elliff JM, Masson-Meyers DS, Phiel CJ, Origanti S. Regulation of eukaryotic translation initiation factor 6 dynamics through multisite phosphorylation by GSK3. *J Biol.Chem.* 2020;295:12796-12813.
 51. Pesce E, Miluzio A, Turcano L et al. Discovery and Preliminary Characterization of Translational Modulators that Impair the Binding of eIF6 to 60S Ribosomal Subunits. *Cells* 2020;9:
 52. Russo A, Gatti G, Alfieri R et al. Modulating eIF6 levels unveils the role of translation in ecdysone biosynthesis during *Drosophila* development. *Dev.Biol.* 2019;455:100-111.
 53. Mack DR, Forstner GG, Wilschanski M, Freedman MH, Durie PR. Shwachman syndrome: exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. *Gastroenterology* 1996;111:1593-1602.
 54. Mozziconacci P, Boisse J, Attal C et al. [Hypoplasia of the exocrine pancreas with hematologic disorders. Absence of A cells in the islets of Langerhans]. *Arch.Fr.Pediatr.* 1967;24:741-760.
 55. Berrocal T, Simon MJ, al-Assir I et al. Shwachman-Diamond syndrome: clinical, radiological and sonographic findings. *Pediatr.Radiol.* 1995;25:356-359.
 56. Lacaille F, Mani TM, Brunelle F, Lallemant D, Schmitz J. Magnetic resonance imaging for diagnosis of Shwachman's syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 1996;23:599-603.
 57. MacMaster SA, Cummings TM. Computed tomography and ultrasonography findings for an adult with Shwachman syndrome and pancreatic lipomatosis. *Can.Assoc.Radiol.J.* 1993;44:301-303.
 58. Toiviainen-Salo S, Raade M, Durie PR et al. Magnetic resonance imaging findings of the pancreas in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in the SBDS gene. *J Pediatr.* 2008;152:434-436.
 59. Beharry S, Ellis L, Corey M, Marcon M, Durie P. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? *J.Pediatr.* 2002;141:84-90.
 60. Senoo H, Imai K, Matano Y, Sato M. Molecular mechanisms in the reversible regulation of morphology, proliferation and collagen metabolism in hepatic stellate cells by the three-dimensional structure of the extracellular matrix. *J Gastroenterol.Hepatol.* 1998;13 Suppl:S19-S32.

61. Senoo H, Yoshikawa K, Morii M et al. Hepatic stellate cell (vitamin A-storing cell) and its relative--past, present and future. *Cell Biol.Int.* 2010;34:1247-1272.
62. Ritchie DS, Angus PW, Bhathal PS, Grigg AP. Liver failure complicating non-alcoholic steatohepatitis following allogeneic bone marrow transplantation for Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:931-933.
63. Bucciol G, Cassiman D, Roskams T et al. Liver transplantation for very severe hepatopulmonary syndrome due to vitamin A-induced chronic liver disease in a patient with Shwachman-Diamond syndrome. *Orphanet.J Rare.Dis.* 2018;13:69.
64. Liebman WM, Rosental E, Hirshberger M, Thaler MM. Shwachman-Diamond syndrome and chronic liver disease. *Clin.Pediatr.(Phila)* 1979;18:695-6, 698.
65. Veropalumbo C, Campanozzi A, De GF et al. Shwachman-Diamond syndrome with autoimmune-like liver disease and enteropathy mimicking celiac disease. *Clin.Res.Hepatol.Gastroenterol.* 2015;39:e1-e4.
66. Makitie O, Ellis L, Durie PR et al. Skeletal phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in SBDS. *Clin.Genet.* 2004;65:101-112.
67. McLennan TW, Steinbach HL. Schwachman's syndrome: the broad spectrum of bony abnormalities. *Radiology* 1974;112:167-173.
68. Danks DM, Haslam R, Mayne V, Kaufmann HJ, Holtzaple PG. Metaphyseal chondrodysplasia, neutropenia, and pancreatic insufficiency presenting with respiratory distress in the neonatal period. *Arch.Dis.Child* 1976;51:697-702.
69. Toiviainen-Salo S, Mayranpaa MK, Durie PR et al. Shwachman-Diamond syndrome is associated with low-turnover osteoporosis. *Bone* 2007;41:965-972.
70. Spycher MA, Giedion A, Shmerling DH, Ruttner JR. Electron microscopic examination of cartilage in the syndrome of exocrine pancreatic insufficiency, neutropenia, metaphyseal dysostosis and dwarfism. *Helv.Paediatr.Acta* 1974;29:471-479.
71. Keogh SJ, McKee S, Smithson SF, Grier D, Steward CG. Shwachman-Diamond syndrome: a complex case demonstrating the potential for misdiagnosis as asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome). *BMC.Pediatr.* 2012;12:48.
72. Bogusz-Wojcik A, Kolodziejczyk H, Klaudel-Dreszler M et al. Somatic development in children with

- Shwachman-Diamond syndrome. *Ital.J Pediatr.* 2020;46:151.
73. Bogusz-Wojcik A, Kolodziejczyk H, Moszczynska E et al. Growth hormone improves short stature in children with Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr.Endocrinol.Diabetes Metab* 2021;27:87-92.
 74. Dror Y, Durie P, Marcon P, Freedman MH. Duplication of distal thumb phalanx in Shwachman-Diamond syndrome. *Am.J.Med.Genet.* 1998;78:67-69.
 75. Gana S, Sainati L, Frau MR et al. Shwachman-Diamond syndrome and type 1 diabetes mellitus: more than a chance association? *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 2011;119:610-612.
 76. Rosendahl J, Teich N, Mossner J, Edelmann J, Koch CA. Compound heterozygous mutations of the SBDS gene in a patient with Shwachman-Diamond syndrome, type 1 diabetes mellitus and osteoporosis. *Pancreatol.* 2006;6:549-554.
 77. Myers KC, Rose SR, Rutter MM et al. Endocrine evaluation of children with and without Shwachman-Bodian-Diamond syndrome gene mutations and Shwachman-Diamond syndrome. *J Pediatr.* 2013;162:1235-40, 1240.
 78. Hauet Q, Beaupain B, Micheau M et al. Cardiomyopathies and congenital heart diseases in Shwachman-Diamond syndrome: a national survey. *Int.J.Cardiol.* 2013;167:1048-1050.
 79. Wang NW, Georgara N, Khan HS. Shwachman-Diamond Syndrome With Congenital Myogenic Ptosis: Case Report of a Rare Association? *J Pediatr.Hematol.Oncol.* 2022;44:345-346.
 80. Kerr EN, Ellis L, Dupuis A, Rommens JM, Durie PR. The behavioral phenotype of school-age children with shwachman diamond syndrome indicates neurocognitive dysfunction with loss of Shwachman-Bodian-Diamond syndrome gene function. *J.Pediatr.* 2010;156:433-438.
 81. Batt M, Canton M, Pastore O et al. Profil neuropsychologique et capacites metapragmatiques dans le syndrome de Schwachman-Diamond. *Enfance* 2017;2:153-170.
 82. Kent A, Murphy GH, Milla P. Psychological characteristics of children with Shwachman syndrome. *Arch.Dis.Child* 1990;65:1349-1352.
 83. Toiviainen-Salo S, Makitie O, Mannerkoski M et al. Shwachman-Diamond syndrome is associated with structural brain alterations on MRI. *Am.J Med.Genet.A* 2008;146A:1558-1564.
 84. Bou MF, Beaupain B, Flejou JF et al. Shwachman-Diamond syndrome and solid tumors:

- Three new patients from the French Registry for Severe Chronic Neutropenia and literature review. *Pediatr.Blood Cancer* 2021;68:e29071.
85. Sack JE, Kuchnir L, Demierre MF. Dermatofibrosarcoma protuberans arising in the context of Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:568-569.
 86. Singh SA, Vlachos A, Morgenstern NJ et al. Breast cancer in a case of Shwachman Diamond syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:945-946.
 87. Dhanraj S, Manji A, Pinto D et al. Molecular characteristics of a pancreatic adenocarcinoma associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:754-760.
 88. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica* 2018;103:30-39.
 89. Furutani E, Shah AS, Zhao Y et al. Inflammatory manifestations in patients with Shwachman-Diamond syndrome: A novel phenotype. *Am.J Med.Genet.A* 2020;182:1754-1760.
 90. Alter BP, Kumar M, Lockhart LL, Sprinz PG, Rowe TF. Pregnancy in bone marrow failure syndromes: Diamond-Blackfan anaemia and Shwachman-Diamond syndrome. *Br.J.Haematol.* 1999;107:49-54.
 91. Boztug K, Jarvinen PM, Salzer E et al. JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia. *Nat.Genet.* 2014;46:1021-1027.
 92. Bellanne-Chantelot C, Schmaltz-Panneau B, Marty C et al. Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-Diamond-like syndrome. *Blood* 2018;132:1318-1331.
 93. Linder MI, Mizoguchi Y, Hesse S et al. Human genetic defects in SRP19 and SRPRA cause severe congenital neutropenia with distinctive proteome changes. *Blood* 2023;141:645-658.
 94. Desplantes C, Fremond M, Beaupain B et al. Clinical spectrum and long-term follow-up of 14 cases with G6PC3 mutations from the French severe congenital neutropenia registry. *Orphanet.J Rare.Dis.* 2014;9:183.
 95. Tan S, Kermasson L, Hoslin A et al. EFL1 mutations impair eIF6 release to cause Shwachman-Diamond syndrome. *Blood* 2019;134:277-290.
 96. Shetyer E. Exocrine Pancreatic Insufficiency, Dyserythropoietic Anemia, and Calvarial Hyperostosis are Caused by a Mutation in the COX4I2 Gene. *American Journal of Human Genetics* 2015;84:412-417.

97. Chirita-Emandi A, Petrescu CA, Zimbru CG et al. Case Report: Novel Biallelic Variants in DNAJC21 Causing an Inherited Bone Marrow Failure Spectrum Phenotype: An Odyssey to Diagnosis. *Front Genet.* 2022;13:870233.
98. Dhanraj S, Matveev A, Li H et al. Biallelic mutations in DNAJC21 cause Shwachman-Diamond syndrome. *Blood* 2017;129:1557-1562.
99. Tummala H, Walne AJ, Williams M et al. DNAJC21 Mutations Link a Cancer-Prone Bone Marrow Failure Syndrome to Corruption in 60S Ribosome Subunit Maturation. *Am.J.Hum.Genet.* 2016;99:115-124.
100. D'Amours G, Lopes F, Gauthier J et al. Refining the phenotype associated with biallelic DNAJC21 mutations. *Clin.Genet.* 2018;94:252-258.
101. Carapito R, Konantz M, Paillard C et al. Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features. *J.Clin.Invest* 2017;127:4090-4103.
102. Calvo C, Lainey E, Caye A et al. Leukaemic transformation in a 10-year-old girl with SRP54 congenital neutropenia. *Br J Haematol.* 2022
103. Stepensky P, Chacon-Flores M, Kim KH et al. Mutations in EFL1, an SBDS partner, are associated with infantile pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency and skeletal anomalies in a Shwachman-Diamond like syndrome. *J Med.Genet.* 2017
104. Gerber S, Ding MG, Gerard X et al. Compound heterozygosity for severe and hypomorphic NDUF52 mutations cause non-syndromic LHON-like optic neuropathy. *J Med.Genet.* 2016
105. Loeffen J, Elpeleg O, Smeitink J et al. Mutations in the complex I NDUF52 gene of patients with cardiomyopathy and encephalomyopathy. *Ann.Neurol.* 2001;49:195-201.
106. Shteyer E, Saada A, Shaag A et al. Exocrine pancreatic insufficiency, dyserythropoietic anemia, and calvarial hyperostosis are caused by a mutation in the COX4I2 gene. *Am.J Hum.Genet.* 2009;84:412-417.
107. Tsai PH, Sahdev I, Herry A, Lipton JM. Fatal cyclophosphamide-induced congestive heart failure in a 10-year-old boy with Shwachman-Diamond syndrome and severe bone marrow failure treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Am.J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 1990;12:472-476.
108. Barrios N, Kirkpatrick D, Regueira O et al. Bone marrow transplant in Shwachman Diamond syndrome. *Br.J.Haematol.* 1991;79:337-338.

109. Seymour JF, Escudier SM. Acute leukemia complicating bone marrow hypoplasia in an adult with Shwachman's syndrome. *Leuk.Lymphoma* 1993;12:131-135.
110. Smith OP, Chan MY, Evans J, Veys P. Shwachman-Diamond syndrome and matched unrelated donor BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1995;16:717-718.
111. Bunin N, Leahey A, Kamani N, August C. Bone marrow transplantation in pediatric patients with severe aplastic anemia: cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin conditioning followed by recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *J Pediatr.Hematol.Oncol.* 1996;18:68-71.
112. Arseniev L, Diedrich H, Link H. Allogeneic bone marrow transplatation in a patient with Shwachman-Diamond syndrome. *Ann.Hematol.* 1996;72:83-84.
113. Dokal I, Rule S, Chen F, Potter M, Goldman J. Adult onset of acute myeloid leukaemia (M6) in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Br.J.Haematol.* 1997;99:171-173.
114. Davies SM, Wagner JE, Defor T et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children and adolescents with aplastic anaemia or myelodysplasia. *Br J Haematol.* 1997;96:749-756.
115. Okcu F, Roberts WM, Chan KW. Bone marrow transplantation in Shwachman-Diamond syndrome: report of two cases and review of the literature. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21:849-851.
116. Faber J, Lauener R, Wick F et al. Shwachman-Diamond syndrome: early bone marrow transplantation in a high risk patient and new clues to pathogenesis. *Eur.J.Pediatr.* 1999;158:995-1000.
117. Cipolli M, D'Orazio C, Delmarco A et al. Shwachman's syndrome: pathomorphosis and long-term outcome. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 1999;29:265-72.
118. Cesaro S, Guariso G, Calore E et al. Successful unrelated bone marrow transplantation for Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:97-99.
119. Fleitz J, Rumelhart S, Goldman F et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:75-79.
120. Hsu JW, Vogelsang G, Jones RJ, Brodsky RA. Bone marrow transplantation in Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30:255-258.
121. Park SY, Chae MB, Kwack YG et al. Allogeneic bone marrow transplantation in Shwachman-

- Diamond syndrome with malignant myeloid transformation. A case report. *Korean J.Intern.Med.* 2002;17:204-206.
122. Mitsui T, Kawakami T, Sendo D et al. Successful unrelated donor bone marrow transplantation for Shwachman-Diamond syndrome with leukemia. *Int.J.Hematol.* 2004;79:189-192.
 123. Cesaro S, Oneto R, Messina C et al. Haematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond disease: a study from the European Group for blood and marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2005;131:231-236.
 124. Donadieu J, Michel G, Merlin E et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond syndrome: experience of the French neutropenia registry. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:787-792.
 125. Vibhakar R, Radhi M, Rumelhart S, Tatman D, Goldman F. Successful unrelated umbilical cord blood transplantation in children with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:855-861.
 126. Sauer M, Zeidler C, Meissner B et al. Substitution of cyclophosphamide and busulfan by fludarabine, treosulfan and melphalan in a preparative regimen for children and adolescents with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:143-147.
 127. Bhatla D, Davies SM, Shenoy S et al. Reduced-intensity conditioning is effective and safe for transplantation of patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:159-165.
 128. Linden T, Ehler K, Niemeyer CM et al. Molecular diagnosis of Shwachman-Diamond syndrome in a child with incomplete clinical disease phenotype. *Pediatr.Blood Cancer* 2010;55:177-179.
 129. Bizzetto R, Bonfim C, Rocha V et al. Outcomes after related and unrelated umbilical cord blood transplantation for hereditary bone marrow failure syndromes other than Fanconi anemia. *Haematologica* 2011;96:134-141.
 130. Cesaro S, Pillon M, Sauer M et al. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond syndrome: a retrospective analysis and a review of the literature by the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (SAAWP-EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2020
 131. Isaev AA, Deev RV, Kuliev A et al. First experience of hematopoietic stem cell transplantation treatment of Shwachman-Diamond syndrome using unaffected HLA-matched

- sibling donor produced through preimplantation HLA typing. Bone Marrow Transplant. 2017;52:1249-1252.
132. Burroughs LM, Shimamura A, Talano JA et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Using Treosulfan-Based Conditioning for Treatment of Marrow Failure Disorders. Biol.Blood Marrow Transplant. 2017;23:1669-1677.
133. Shimosato Y, Tanoshima R, Tsujimoto SI et al. Association of isochromosome (7)(q10) in Shwachman-Diamond syndrome with the severity of cytopenia. Clin.Case.Rep. 2018;6:125-128.
134. Sonoda M, Ishimura M, Ichimiya Y et al. Atypical erythroblastosis in a patient with Diamond-Blackfan anemia who developed del(20q) myelodysplasia. Int.J Hematol. 2018;108:228-231.
135. Yoshimura S, Mizuno T, Osumi T et al. Successful Umbilical Cord Blood Transplantation With Reduced-intensity Conditioning for Acute Myeloid Leukemia in a Child With Shwachman-Diamond Syndrome. J Pediatr.Hematol.Oncol. 2021;43:e414-e418.
136. Myers K, Hebert K, Antin J et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Shwachman-Diamond Syndrome. Biol.Blood Marrow Transplant. 2020;26:1446-1451.
137. Cesaro S, Donadieu J, Cipolli M et al. Stem Cell Transplantation in Patients Affected by Shwachman-Diamond Syndrome: Expert Consensus and Recommendations From the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. Transplant.Cell Ther. 2022