

LES SYNDROMES NEPHROTIQUES CONGENITAUX

F Avni M Hackx K Ismaili M Hall
ULB - Bruxelles – Belgique

1. Introduction

Le diagnostic d'un syndrome néphrotique correspond à l'association d'une protéinurie (> 50mg/kg/j), d'une hypoprotéinémie (<60g/l) et d'une hypoalbuminémie. Lorsque la maladie survient in utero ou en période néonatale, durant les 3 premiers mois, on parle d'un syndrome néphrotique congénital (SNC). La pathologie primitive correspond à un défaut de réabsorption des protéines au niveau des parois capillaires glomérulaires ce qui mène à la perte protéique. Le traitement qui doit être le plus précoce possible vise à empêcher l'évolution vers une insuffisance rénale terminale (IRT) et est basé sur la maîtrise de l'hypoprotéinémie. Certains SNC sont cortico-sensibles mais la majorité est cortico-résistante.

Parmi les syndromes néphrotiques, certains apparaissent en tant que maladie isolée, alors que d'autres font partie du tableau de syndromes plus complexes. Leur diagnostic a bénéficié des nombreux progrès réalisés en génétique. En cas d'absence de diagnostic génétique, c'est l'histologie qui amènera le diagnostic de certitude. Cependant, dans un certain nombre de cas, l'échographie permettra de par l'aspect particulier du rein d'approcher le diagnostic. De plus, l'association de reins fœtaux hyperéchogènes, d'une augmentation de l'alpha foeto-protéine, d'un polyhydramnios, d'un gros placenta et d'une naissance prématurée d'un BB de petit poids constitue le tableau évocateur d'un SNC fœtal.

2. Le syndrome néphrotique finlandais et le gène NPHS1

Le syndrome néphrotique de type finlandais (SNTF) est une maladie autosomique récessive survenant dans 1/8200 naissances en Finlande mais retrouvée partout dans le monde. Le diagnostic est réalisé rapidement en période néonatale sur base des signes d'hypoprotéinémie. La maladie est cortico-résistante et les patients évoluent rapidement vers l'IRT et la transplantation. L'échographie en est relativement typique au diagnostic : gros reins avec un cortex épais, hyperéchogène, des pyramides petites et une différenciation cortico-médullaire (DCM) accrue. Aux examens de contrôle, durant les premiers mois, on assiste à une réduction de la taille des pyramides et donc à une disparition partielle de la DCM; cet aspect peut être corrélé avec l'histologie où l'on observe au départ une dilatation des tubules et un infiltrat interstitiel; les glomérules sont globalement préservés au début de la maladie. Progressivement une fibrose s'installe et elle prédomine au niveau médullaire, ce qui tend à faire disparaître la DCM.

D'un point de vue génétique, ce sont presque exclusivement des mutations au niveau du gène NPHS1 qui est retrouvé.

3. La sclérose mésangiale diffuse, le Syndrome de Denys-Drash et le gène WT1

Le syndrome de Denys-Drash (SDD) correspond à l'association d'un SNC d'évolution rapide vers une IRT, un pseudohermaphrodisme mâle, et le développement de tumeurs de Wilms

Chez ces patients, l'anomalie génétique retrouvée est une mutation du gène WT1 gène important dans le développement des reins et des gonades. En situation normale, il agit aussi comme un gène suppresseur de tumeur. En cas de mutation, le risque de développer une tumeur de Wilms dépasse 20%. Les Wilms survenant dans le cadre d'une mutation du WT1 sont d'apparition plus précoce que le Wilms habituel, la tumeur peut d'ailleurs être le premier symptôme de la maladie et elle est plus fréquemment bilatérale. Ce risque justifie un contrôle échographique régulier pendant une longue période (4-5 ans).

Les patients mâles ont un éventail possible d'anomalies génitales allant de l'hypospade au pseudohermaphrodisme avec anomalies gonadiques. Il faut noter que le SDD peut exister sous une forme incomplète (2 caractéristiques présentes sur 3).

A l'histologie, la lésion rénale caractéristique du SDD est la sclérose mésangiale diffuse (SMD) qui atteint préférentiellement les glomérules. L'atteinte est diffuse et progressive. Au stade initial de la maladie, les lésions glomérulaires sont peu marquées, ensuite, on observe des lésions progressives de la membrane basale et des capillaires. Au stade chronique et « installé », il existe une prolifération mésangiale menant à une réduction de la lumière capillaire. Enfin au stade ultime, la sclérose glomérulaire est diffuse.

L'aspect échographique de la SMD le plus typique est celui décrit en « patchwork » présentant de variabilité parenchymateuse d'échogénicité sans systématisation cortico-médullaire. L'échographie devra aussi être utilisée, au travers d'examens répétés tous les 4 mois pour suivre le développement éventuel de tumeur de Wilms.

4. Le syndrome de Frasier, les hyalinoses et gloméruloscléroses segmentaires et focales, les gènes NPHS2 et WT1

Le syndrome de Frasier est caractérisé par l'association d'un pseudo-hermaphrodisme mâle, d'une glomérulosclérose progressive et d'une mutation du gène WT1. Dans cette entité, le SN se déclare un peu plus tardivement. Le risque de tumeur est celui de gonadoblastome. La glomérulopathie est de type cortico-résistante ; à l'histologie, les lésions sont de type glomérulosclérose segmentaire ou focale. L'atteinte rénale n'a pas de traduction évidente à l'échographie.

Il existe encore des SNC se traduisant à l'histologie sous forme de hyalinose ou de « minimal change ». Des anomalies génétiques peuvent ou pas être présentes (NPHS2). L'échographie est peu contributive.

5. Les syndromes néphrotiques « secondaires »

Des syndromes néphrotiques peuvent survenir secondairement à des infections congénitales à CMV ou à toxoplasme voire à la syphilis. Un syndrome néphrotique secondaire peut survenir aussi

suite à une allo-immunisation materno-fœtale liée à un déficit maternel en neuropeptidase maternelle. Il en résulte une réaction de type glomérulonéphrite aiguë avec un syndrome néphrotique. In utero déjà, les reins sont hyperéchogènes avec une DCM préservée. Après la naissance, il existe un risque accru de thrombose des veines rénales. Plus classiquement après la naissance, la maladie se résout spontanément progressivement.

Enfin, il existe des syndromes associant des anomalies morphologiques et un syndrome néphrotique : il faut en ce sens citer le syndrome de Pierson et le syndrome associant un SNC et une ventriculomégalie.

En conclusion: Le SNC comprend un éventail de pathologies différentes. C'est l'ensemble des données échographiques, génétiques et histologiques qui permettront d'approcher le diagnostic

Références

Ismaili K Wissing KM Janssens F Hall M
Genetic forms of nephrotic syndromes
Pediatr Nephrol 2008;

Salame H Damry N Vandenhoudt K Hall M Avni F
The contribution of US for the differential diagnosis of congenital and infantile nephrotic syndromes
Eur Radiol 2003;13: 2674-2679

Niaudet P Gubler MC
WT1 and glomerular diseases
Pediatr Nephrol 2006; 21:1653-1660

Pakakasama S Tomlinson GE
Genetic predisposition and screening in pediatric cancer
Pediatr Clin N Amer 2002; 49:1393-1413

Koziell A Charmandari E Hindmarsh PC et al
Frasier syndrome, part of the Denys-Drash continuum or simply a WT1 gene associated disorder of intersex and nephropathy?
Clinic endocrinol 2000; 52:519-524

Lemmer L Primack W Loik V et al
Frasier syndrome: a cause of focal segmental glomerulosclerosis in a 46, XX female
J Am Soc Nephrol 1999; 10:2215-2218

Katzir Z Rotmensch S Boaz M et al
Pregnancy in membranous glomerulonephritis – course, treatment and outcome
Clinic nephrol 2004; 61: 59-62

Debiec H Ronco P
Feto-maternal alloimmunization with antenatal glomerulopathies
Ann NY Acad Sci 2007;1110: 556-559

Debiec H Guigoris V Mougnot B et al
Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti neutral endopeptidase antibodies
NEJM 2002; 346: 2053-2060

Nortier JL Debiec H Tournay J et al

Neonatal disease in NEP alloimmunization
Pediatr Nephrol 2006; 21: 1399-1405

Mark K Reis A Zenker M
Prenatal findings in four consecutive pregnancies with fetal Pierson syndrome
Prenat diagn 2006; 26:262-266

July M Goodburn S Cox P Longhna P
Congenital nephropathy and ventriculomegaly
Prenat diagn 2003; 23: 48-51

Tableau 1: Classification des syndromes néphrotiques congénitaux

SNC primitifs

- Type Finlandais
- Sclérose mésangiale diffuse
- Hyalinose segmentaire et focale
- "minimal change"
- Non classes

SNC secondaires

- Post infection congénitale (CMV, Syphilis, toxoplasmose)
- Lupus ED
- Glomérulopathie par allo-immunisation foeto-maternelle

SNC et syndrome malformatif

- S Denys-Drash
- Pierson
- SN avec ventriculomégalie

Copyright SFIRP