

Case Report

Le Syndrome de Denys-Drash, une Cause Rare de Syndrome Néphrotique : à Propos d'un Cas en Milieu Pédiatrique Tropical

L. Y. Adonis-Koffy,¹ K. V. Assé,² F. Kouassi,¹ G. Diarrassouba,¹ E. J. M. Koutou,¹ E. Niamien,¹
P. Coulibaly,¹ et G. Deschênes³

¹Unité de Néphrologie Pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon, 21 B.P. 632, Abidjan 21, Côte d'Ivoire

²Service de Pédiatrie Médicale, Hôpital Général d'Abobo-gare, 23 BP 3426 Abidjan 23, Côte d'Ivoire

³Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital d'Enfant Robert-Debré, 48 Boulevard Sérurier, 75935 Paris Cedex 19, France
Address correspondence to L. Y. Adonis-Koffy, koflaur@hotmail.com

Received 6 December 2010 ; Accepted 12 February 2011

Résumé Le syndrome de Denys-Drash (DD) est une affection génétique rare due à la mutation du gène WT1, impliqué dans la morphogenèse des organes génitaux externes et du rein. Il associe un syndrome néphrotique congénital et une ambiguïté sexuelle. Les premiers signes surviennent dès les 3 premiers mois de vie sous forme d'une sclérose mésangiale diffuse posant un véritable problème thérapeutique. L'évolution spontanée se fait vers une insuffisance rénale terminale et vers une tumeur de Wilms et/ou un gonadoblastome. Dans cet article, nous rapportons le cas d'un syndrome de DD chez un nourrisson de race noire âgé de 6 mois dans l'unité de néphrologie pédiatrique du CHU de Yopougon. Nous discutons à partir d'une revue de la littérature les principaux aspects diagnostics, thérapeutiques et évolutifs de ce syndrome. Nous insistons sur la nécessité d'une collaboration multidisciplinaire incluant les obstétriciens, néonatalogistes, chirurgien pédiatres et néphropédiatres pour un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée.

Mots Clés syndrome néphrotique congénital ; syndrome de Denys-Drash ; Côte d'Ivoire

1 Introduction

Le syndrome de Denys-Drash (DD) a été décrit pour la première fois en 1967 par Denys et al. [4]. Il associe une ambiguïté sexuelle et un syndrome néphrotique congénital de survenue précoce ; le plus souvent avant le 3^e mois de vie [7,15,17]. C'est une affection génétique rare (moins de 200 cas dans le monde) due à la mutation du gène WT1 impliqué dans la morphogenèse des organes génitaux externes et du rein [3,13,16]. Le syndrome de DD représente une étiologie rare des syndromes néphrotiques congénitaux, dont l'ampleur n'est pas estimée ; quelques cas isolés sont décrits dans la littérature et concernent généralement le sujet de sexe masculin.

Les premiers signes de la néphropathie surviennent le plus souvent dès les 3 premiers mois de vie sous forme d'une sclérose mésangiale diffuse. La prise en charge de ces scléroses mésangiales diffuses survenant avant l'âge de 1 an est très difficile en raison de la fuite protéique urinaire massive, exposant à des complications, notamment infectieuses et thrombo-emboliques sévères [15,17]. En l'absence d'une transplantation rénale, l'évolution spontanée se fait habituellement vers une insuffisance rénale terminale et parfois vers une tumeur de Wilms et/ou un gonadoblastome [7,15,17].

2 Observation

Il s'agit du nourrisson BD âgé de 6 mois, adressé en urgence au service de néphrologie pédiatrique du CHU de Yopougon pour un syndrome œdémato-ascitique évoluant depuis 3 mois. L'interrogatoire révèle que le nourrisson était suivi dans le service de chirurgie pédiatrique du même Hôpital pour ambiguïté sexuelle (Figure 1) découverte depuis la naissance. L'étude des circonstances de naissance à révélée 2 échographies anténatales, l'une réalisée à la 12^e semaine d'aménorrhée et l'autre à la 32^e semaine



Figure 1: Organes génitaux montrant l'ambiguïté sexuelle.

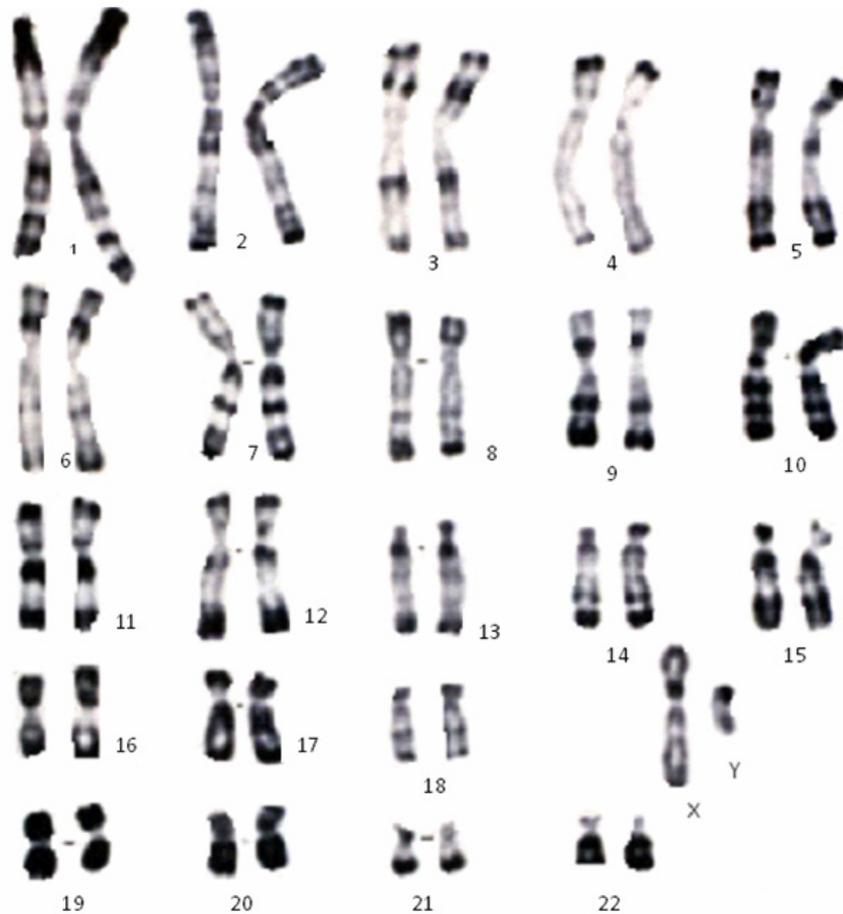


Figure 2: Caryotype masculin normal.

d'aménorrhée. L'analyse morphologique du fœtus au décours de ces 2 examens n'avaient pas retrouvée de gonades ni permis de déterminer le sexe du fœtus. En outre, il n'y avait pas de malformation rénale fœtale, ni de perturbation de la quantité du liquide amniotique (hydramnios ou oligo-amnios). A la naissance, outre l'ambiguïté sexuelle, le nourrisson avait un poids de 3 kg 280, une taille de 50 cm et un périmètre crânien de 35 cm. Le nourrisson était à l'allaitement maternel prédominant et correctement vacciné. Sa croissance ainsi que son développement psychomoteur étaient normaux à l'admission. Ses antécédents pathologiques étaient faits d'un épisode de pneumopathie à 3 mois et d'un syndrome œdémato-ascitique évoluant depuis 1 mois. Il n'y avait pas de notion de cas similaire notifié ni dans la fratrie ni dans la famille élargie. L'examen somatique du nourrisson réalisé à l'admission à l'âge de 6 mois confirmait l'ambiguïté sexuelle et objectivait en sus un œdème généralisé, une ascite de grande abondance. Le poids était de 8 kg 800, la taille de 68 cm, la température de 36°8, la fréquence cardiaque de 110 battements par

minute, et la fréquence respiratoire de 32 cycles par minute. On notait un bon état nutritionnel ainsi qu'un état correct d'hydratation. Il n'y avait pas de dysmorphie crânio-faciale, de splénomégalie, d'hépatomégalie ni de gros reins. Le diagnostic de syndrome néphrotique était retenu devant la protéinurie de 1 g/l/24 heures correspondant à une protéinurie massive de 166 mg/kg/24 heures. La protidémie était effondrée à 24 g/l avec une albuminémie de 10,2 g/l. Les fonctions rénales étaient conservées avec une urée de 0,24 g/l et une créatinine de 6 mg/l. Le caryotype réalisé donnait 46 XY, confirmant le sexe masculin comme l'atteste la Figure 2 et le taux de 17 alpha hydroxyprogestérone était de 1,9 ng/ml ($N < 3$ ng/ml pour le garçon). Sur 350 cellules malpighiennes examinées, le corpuscule de Barr n'a pas été retrouvé, attestant d'un sexe chromatinien négatif. Tous ces éléments confirmaient ainsi qu'il s'agissait d'un sujet de sexe masculin. Un traitement à base de prednisone était entrepris à raison de 60 mg/m²/j pendant 4 semaines. Cependant après 4 semaines de corticothérapie bien conduite, la réponse thérapeutique n'était pas satisfaisante ; la protéinurie massive et le syndrome œdémato-ascitique

persistaient. Devant l'ambiguïté sexuelle, la survenue précoce du syndrome néphrotique et la cortico-résistance sous traitement, nous avons alors évoqué la possibilité d'un syndrome néphrotique associé à une malformation des organes génitaux dans le cadre d'une maladie syndromique liée à un défaut génétique telle qu'un syndrome de Denys-Drash. La biopsie rénale n'a pu être réalisée faute de matériel adapté; les aiguilles à biopsie n'étaient pas disponibles durant cette période. La recherche d'une mutation du gène WT1 dans le laboratoire de biochimie génétique de l'hôpital d'enfants Robert Debré de Paris a permis de confirmer le diagnostic par la présence d'une mutation hétérozygote c.1189 C > T (P.his397tyr) dans l'exon 9 du gène WT1. La mutation n'a pas été retrouvée chez le père ni la mère, traduisant ainsi une mutation de novo. Le diagnostic de DD a donc reposé sur la survenue d'un syndrome néphrotique cortico-résistant avant l'âge de un an, chez un enfant présentant une ambiguïté sexuelle avec un caryotype masculin. La confirmation biologique a été apportée par la mise en évidence d'une mutation codant pour le changement d'un acide aminé dans l'exon 9 du gène WT1. La corticothérapie a été rapidement arrêtée et des perfusions régulières d'albumine humaine à 20% à raison de 1 à 2 g/kg/jours ont été administrées pour maintenir un taux de protéides d'environ 30 g/l. La prise en charge a également consisté en la prescription d'un régime hyperprotidique. La prescription d'ibuprofène en vue de réduire le débit de filtration glomérulaire pour atténuer la fuite protéique a été un échec et ce traitement a été arrêté en 2 mois. Le patient a présenté deux complications infectieuses au cours de l'évolution de la maladie; Il s'agissait de complications infectieuses à type de broncho-pneumopathie et de septicémie à BG – (bacille gram négatif). Les BG ont été identifiés à l'examen direct après coloration au Gram mais la culture était revenue stérile. Dans les deux cas, une hospitalisation de 7 jours avec une bi-antibiothérapie (céphalosporine de 3^e génération associée à un aminoside) a permis de circonscrire l'infection. L'enfant a également présenté un discret retard staturo-pondéral (9 kg/150 et 79 cm à 18 mois) estimée à -1 déviation standard, et un léger retard psychomoteur. (La marche n'était pas acquise jusqu'à l'âge de 18 mois; seule la station debout avec appui était présente.) Par ailleurs, une hypothyroïdie a été mise en évidence (T3 triiodothyronine libres : 1,38 pmol/l, T4 thyroxine : 5,63 pmol/l, TSH ultra-sensible : microUI/l) et corrigée par la supplémentation avec du levothyrox à raison de 3 microg/kg/j atteints par paliers progressifs. Toutes les vaccinations ont été proscrites en raison de son syndrome néphrotique sévère.

Les principaux obstacles à la prise en charge étaient les difficultés d'abord veineux chez un nourrisson très « infiltré »; le manque de disponibilité du matériel permettant la pose d'un cathéter central type « Broviak » a

constitué une véritable gêne pour les perfusions régulières d'albumine. D'autre part, les perfusions d'albumine humaine ont été parfois remplacées par du plasma frais congelé en raison de la non disponibilité du produit à la banque de sang. Enfin, l'apport nutritionnel n'était pas toujours adapté aux besoins de l'enfant faute de nutritionnistes spécialisés pouvant proposer un régime équilibré et adapté. Jusqu'à son transfert à Paris, le patient avait la fonction rénale conservée et aucun signe de néphroblastome ni de gonadoblastome.

3 Discussion

Le syndrome de Denys-Drash se classe parmi les syndromes néphrotiques congénitaux s'exprimant très précocement dans la vie de l'enfant, le plus souvent avant le 3^e mois de vie [7,15,17]. Chez notre patient le diagnostic de la néphropathie s'est fait à l'âge de 6 mois, entrant plutôt dans le cadre des SN infantiles c'est-à-dire entre 3 mois et 1 an. La survenue de la néphropathie a probablement été plus précoce mais c'est à un stade avancé de celle-ci (dans un état d'anasarque) que le patient a été adressé dans l'unité de néphrologie pédiatrique. Cette observation montre le manque de collaboration entre les équipes d'obstétrique, de néonatalogie, de chirurgie pédiatre qui avait fait le diagnostic de l'ambiguïté sexuelle et celle de néphro-pédiatrie. Cela a constitué un retard à la prise en charge de la néphropathie. En vue de dépister précocement les maladies syndromiques, notamment un syndrome néphrotique associé, certains auteurs proposent une surveillance systématique de la protéinurie chez tout enfant présentant une malformation des organes génitaux à la naissance [19]. Dans notre cas, c'est l'association du syndrome néphrotique de survenue précoce à l'ambiguïté sexuelle qui a complété la symptomatologie et a permis d'orienter le diagnostic. Ce tableau clinique faisait évoquer deux principaux syndromes : le syndrome de DD et celui de Frasier (qui constitue le principal diagnostic différentiel car il associe un syndrome néphrotique et une mutation génétique sur le gène WT1). En effet, les deux syndromes s'expriment par l'association d'une ambiguïté sexuelle (phénotypique ou génotypique) et un syndrome néphrotique. La distinction entre les affections n'est pas toujours aisée en raison de leurs expressions très variables. Néanmoins, il existe des critères épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, biologiques et évolutifs distinctifs qui peuvent aider à les différencier [3,5,11,18]. Sur le plan épidémiologique, les deux syndromes se distinguent par le fait que le syndrome de Frasier concerne le plus souvent des sujets dont le phénotype est féminin, tandis que le syndrome de DD se définit par un pseudohermaphrodisme masculin [3,16]. Par ailleurs, l'absence de malformations congénitales et la survenue de la néphropathie à un âge tardif font que le diagnostic de la maladie de Frasier se

fait relativement tard, souvent à l'adolescence, bien que quelques cas de survenue précoce de syndrome néphrotique aient été rapportés au cours du syndrome de Frasier [6]. Notre patient ayant présenté un pseudohermaphrodisme masculin (caryotype 46 XY) et un SN d'apparition précoce répondait d'avantage aux critères épidémiologiques du syndrome de DD [4,5,12,16]. Sur le plan clinique, l'affection se manifeste les premières années de vie par un syndrome néphrotique, ne répondant pas à la corticothérapie et exposant le patient à de nombreuses complications [4, 15]. Dans notre cas, la biopsie rénale n'a pas été réalisée mais elle n'est pas d'un grand apport diagnostique. La lésion anatomo-pathologique la plus fréquente dans le syndrome de DD est la sclérose mésangiale diffuse qui présage d'un sévère syndrome néphrotique avec une corticorésistance [7, 16,17]. Au niveau biologique, la biochimie génétique a mis en évidence la mutation hétérogène du gène WT1, qui code pour le changement d'acide aminé, (l'hystidine à la place de la tyrosine) à l'exon 9, très évocatrice du DD. En effet, chez la plupart des sujets présentant un syndrome de DD, il a été retrouvé une mutation germinale WT1 codant pour un changement d'acide aminé à l'exon 9. Tandis que le syndrome de Frasier est caractérisé par la classique mutation germinale d'épissage entraînant la perte des isoformes KTS + [3,13,16,18]. Ainsi, la mutation observée dans notre cas décrit davantage celle d'un syndrome de DD. Chez notre patient, la protéinurie était très massive (166 mg/kg/24 heures) résistante à la corticothérapie et les principales complications ont été les infections et l'hypothyroïdie qui ont évolué favorablement sous traitement antibiotique et traitement hormonal de suppléance. Les infections touchent plus de 80% des enfants présentant une sclérose mésangiale diffuse. Elle représente avec les accidents thrombo-emboliques les complications les plus fatales pour les patients. L'hypothyroïdie, conséquence directe de la fuite protéique par déficit des protéines porteuses des hormones thyroïdiennes, est moins fréquente que les deux premières complications [14,15,17]. Dans le syndrome de DD, l'évolution vers l'insuffisance rénale est plus précoce (entre 1 et 3 ans) que dans le syndrome de Frasier ou il survient à l'adolescence. Il en est de même pour la survenue d'un néphroblastome [14,15,17]. Chez notre patient, les fonctions rénales étaient conservées jusqu'à l'âge de 18 mois et aucun signe de néphroblastome n'a été détecté jusqu'à cet âge. La prise en charge du syndrome de DD se conçoit d'abord par le traitement de la néphropathie qui va permettre la survie de l'enfant jusqu'à la transplantation rénale. En effet, le syndrome néphrotique est très sévère et expose à des complications infectieuses, thrombo-emboliques, nutritionnelles mettant très rapidement en jeu le pronostic vital du patient. Le traitement consiste à la supplémentation régulière en

albumine humaine et au traitement des complications de la sclérose mésangiale diffuse [7,10,14,15]. La prise en charge de ces complications exige un haut niveau de technicité, ce qui explique la mortalité élevée des patients en bas âge dans les pays en développement [8,10]. Dans une seconde phase, le traitement consiste à la bi-néphrectomie avec mise en dialyse et transplantation précoce. Cette thérapie agressive pratiquée avant la survenue de toute insuffisance rénale permet d'éviter toutes les complications du syndrome néphrotique qui en général ne récidive pas sur le greffon. Elle évite également l'évolution vers le néphroblastome. L'ablation des gonades est recommandée, associée à un traitement hormonal, toujours dans le but d'éviter l'évolution vers une dégénérescence cancéreuse de celles-ci [1,2,9]. Chez notre enfant, le pronostic à court terme est resté favorable en raison de la précocité de la prise en charge des complications du syndrome néphrotique qu'il a présenté mais également du fait de la conservation des fonctions rénales jusqu'à 18 mois. Néanmoins, en raison de l'impossibilité de proposer une transplantation rénale dans notre contexte, et de la nécessité d'une prise en charge par une équipe expérimentée, le patient a été référé dans le service de néphrologie Pédiatrique de l'hôpital d'enfants Robert Debré à Paris pour la suite de la prise en charge ou une bi-néphrectomie suivie de dialyses puis transplantation rénale est envisagée. Au moment du transfert, le traitement était uniquement constitué d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, l'énalapril à raison de 2,5 mg/kg/j, du furosémide à raison de 10 mg/j, et des perfusions régulières d'albumine humaine en vue de maintenir une protidémie supérieure à 40 mg/l.

4 Conclusion

Le syndrome de Denys-Drash est une maladie dite « orpheline » du fait de sa rareté. Son ampleur au sein des syndromes néphrotiques de l'enfant est mal définie, néanmoins il représente 1 cas sur 280 cas de syndromes néphrotiques en 2 années d'activités dans l'unité de néphrologie pédiatrique du Centre Hospitalier de Yopougon. Il entre dans le cadre des maladies syndromiques qui méritent une collaboration entre les différents acteurs du nouveau-né en vue d'un diagnostic précoce. En effet, la présence d'une malformation des organes génitaux chez tout nouveau-né doit interpeller les obstétriciens et les chirurgiens pédiatres pour un suivi multidisciplinaire afin de dépister d'autres affections ou malformations associées qui orienteraient vers un diagnostic génétique. D'autre part, la collaboration avec des équipes expérimentées peut permettre l'amélioration du pronostic vital de ces patients.

Ce fait clinique a fait l'objet d'une communication sous forme de poster aux Journées Ivoiriennes de Pédiatrie à Abidjan, en Côte d'Ivoire en mai 2010.

Remerciements Les auteurs tiennent à remercier le Professeur Erick Denamur ainsi qu'à tout le personnel de l'unité fonctionnelle de génétique moléculaire et biochimique du Département de Génétique à l'Hôpital d'Enfants Robert Debré de Paris.

Bibliographie

- [1] F. Auber, C. Jeanpierre, E. Denamur, F. Jaubert, G. Schleiermacher, C. Patte, et al., *Management of Wilms tumors in Drash and Frasier syndromes*, *Pediatr Blood Cancer*, 52 (2009), 55–59.
- [2] F. Auber, S. Lortat-Jacob, S. Sarnacki, F. Jaubert, R. Salomon, E. Thibaud, et al., *Surgical management and genotype/phenotype correlations in WT1 gene-related diseases (Drash, Frasier syndromes)*, *J Pediatr Surg*, 38 (2003), 124–129.
- [3] F. Aucella, L. Bisceglia, P. De Bonis, M. Gigante, G. Caridi, G. Barbano, et al., *WT1 mutations in nephrotic syndrome revisited. High prevalence in young girls, associations and renal phenotypes*, *Nephrol Pediatr*, 21 (2006), 1393–1398.
- [4] P. Denys, P. Malvaux, H. Van den Berghe, V. Tanghe, and W. Proesmans, *Association d'un syndrome anatomopathologique de pseudohermaphrodisme masculin, d'une tumeur de Wilms, d'une nephropathie parenchymateuse et d'un mosaïsisme XX/XY*, *Arch Fr Pediatr*, 24 (1967), 729–739.
- [5] R. García-Torres, G. Braun, and G. Ramón, *Drash's syndrome and its variants. A report of 3 cases*, *Bol Med Hosp Infant Mex*, 49 (1992), 372–379.
- [6] K. Gwin, M. M. Cajaiba, A. Caminoa-Lizarralde, M. L. Picazo, M. Nistal, and M. Reyes-Múgica, *Expanding the clinical spectrum of Frasier syndrome*, *Pediatr Dev Pathol*, 11 (2008), 122–127.
- [7] H. Hahn, Y. M. Cho, Y. S. Park, H. W. You, and H. I. Cheong, *Two cases of isolated diffuse mesangial sclerosis with WT1 mutations*, *J Korean Med Sci*, 21 (2006), 160–164.
- [8] R. M. Hamed and M. Shomaf, *Congenital nephrotic syndrome: a clinico-pathologic study of thirty children*, *J Nephrol*, 14 (2001), 104–109.
- [9] M. S. Kim, W. Primack, and W. E. Harmon, *Congenital nephrotic syndrome: preemptive bilateral nephrectomy and dialysis before renal transplantation*, *J Am Soc Nephrol*, 3 (1992), 260–263.
- [10] L. Kovacevic, C. J. Reid, and S. P. Rigden, *Management of congenital nephrotic syndrome*, *Pediatr Nephrol*, 18 (2003), 426–430.
- [11] A. Koziell and R. Grundy, *Frasier and Denys-Drash syndromes: different disorders or part of a spectrum?*, *Arch Dis Child*, 81 (1999), 365–369.
- [12] H. C. Lin, S. K. Lin, M. C. Wen, C. F. Tseng, L. S. Fu, and C. S. Chi, *Denys-Drash syndrome*, *J Formos Med Assoc*, 103 (2004), 71–74.
- [13] A. A. Morrison, R. L. Viney, M. A. Saleem, and M. R. Lodomery, *New insights into the function of the wilms tumor suppressor gene WT1 in podocytes*, *Am J Physiol Renal Physiol*, 295 (2008), 12–17.
- [14] O. Motoyama, K. Arai, T. Kawamura, A. Aikawa, T. Ohara, K. Iitaka, et al., *Clinical course of congenital nephrotic syndrome and Denys-Drash syndrome in Japan*, *Pediatr Int*, 47 (2005), 607–611.
- [15] P. Niaudet, *Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles*, *Nephrol Ther*, 1 (2005), 63–70.
- [16] P. Niaudet and M. C. Gubler, *WT1 and glomerular diseases*, *Pediatr Nephrol*, 21 (2006), 1653–1660.
- [17] A. P. Nso Roca, A. Peña Carrión, M. Benito Gutiérrez, C. García Meseguer, A. García Pose, and M. Navarro, *Evolutive study of children with diffuse mesangial sclerosis*, *Pediatr Nephrol*, 24 (2009), 1013–1019.
- [18] F. Poulat, D. Morin, A. König, P. Brun, J. Giltay, C. Sultan, et al., *Distinct molecular origins for Denys-Drash and Frasier syndromes*, *Hum Genet*, 91 (1993), 285–286.
- [19] O. Shapiro, T. R. Welch, M. Sheridan, S. Stred, and J. Upadhyay, *Mixed gonadal dysgenesis and Denys-Drash syndrome: urologists should screen for nephrotic syndrome*, *Can J Urol*, 14 (2007), 3767–3769.