

SYNDROME NÉPHROTIQUE CONGÉNITAL SÉVÈRE AVEC MUTATION NPHS1

QUIROS A (1), LEFÈVRE C (1), COLLARD L (2), RIGO V (1), LOMBET J (2)

RÉSUMÉ : Le syndrome néphrotique congénital est une pathologie rare et sévère, dont la prise en charge représente un défi pour les néphrologues pédiatriques. Nous rapportons le cas d'un jeune patient présentant cette pathologie secondaire à une mutation homozygote du gène NPHS1. Il présente un tableau clinique sévère et bénéficie d'un traitement anti-protéinurique et d'une néphrectomie unilatérale. Ce cas clinique illustre les difficultés de la prise en charge des cas sévères, dont l'identification préalable est difficile à ce jour car la corrélation entre le génotype et le phénotype de la mutation NPHS1 est pauvre. Il existe deux prises en charges décrites dans la littérature : une néphrectomie bilatérale précoce vers 7 kg de poids et une greffe rénale vers 10 kg, ou bien une prise en charge conservatrice via un traitement anti-protéinurique et/ou une néphrectomie unilatérale permettant de postposer la greffe. Les données actuelles n'étant basées que sur des études rétrospectives, le choix entre une approche conservatrice et une néphrectomie bilatérale précoce doit prendre en compte la sévérité de la déperdition protéique et ses complications.

MOTS-CLÉS : Syndrome néphrotique congénital - NPHS1 - Néphrectomie unilatérale - Pédiatrie

A CASE OF SEVERE CONGENITAL NEPHROTIC SYNDROME SECONDARY TO NPHS1 MUTATION

SUMMARY : The congenital nephrotic syndrome is a rare and severe pathology, and its management represents a real challenge for pediatric nephrologists. We report the case of a congenital nephrotic syndrome secondary to a homozygous mutation of the NPHS1. The young patient has a severe clinical course, and benefits of a management by anti-proteinuric treatment and a unilateral nephrectomy. This clinical case illustrates the difficulties of the management of a severe congenital nephrotic syndrome. To date, it is difficult to identify these patients beforehand because there is a poor correlation between the genotype and the phenotype of the NPHS1 mutation. There are two managements described in the literature: an early bilateral nephrectomy at 7 kg of weight with a renal transplant around 10 kg, versus a conservative management via an anti-proteinuric treatment and/or an unilateral nephrectomy. Current evidence is based on retrospective studies and the choice of a conservative approach versus early bilateral nephrectomy should take into account the severity of protein loss and its complications.

KEYWORDS : Congenital nephrotic syndrome - NPHS1 - Unilateral nephrectomy - Pediatrics

INTRODUCTION

Le syndrome néphrotique congénital est défini par une protéinurie massive résultant en une hypoalbuminémie qui entraîne un tableau d'œdèmes généralisés pouvant être déjà présents *in utero*, ou se manifestant pendant les 3 premiers mois de vie. Il est souvent diagnostiqué en période néonatale avec, dans la plupart des cas, un pronostic sévère. Il nécessite une prise en charge précoce dans un centre spécialisé.

CAS CLINIQUE

Un garçon naît prématurément à 31 semaines d'âge gestationnel dans un contexte de mise en travail spontanée. La grossesse gémellaire bichoriale et biamniotique a été marquée par un diabète gestationnel traité par insuline et une cholestase gravidique.

Les parents sont cousins germains et d'origine palestinienne. Il s'agissait de la sixième grossesse d'une femme de 37 ans. Avant leur

immigration, le couple a eu 3 enfants en bonne santé, un décès fœtal *in utero* à 8 mois de grossesse et un décès d'une fille à 2 ans de vie dans un contexte d'insuffisance rénale sur rein unique (données exactes non disponibles). Le nouveau-né présente une bonne adaptation à la naissance avec un score d'Apgar à 7/8/8. Les paramètres staturo-pondéraux à la naissance sont appropriés pour l'âge gestationnel : poids de 1.800 g, taille de 44 cm et périmètre crânien de 29,5 cm. Il présente initialement une tachypnée transitoire.

L'évolution est marquée par l'objectivation, au 15^{ème} jour de vie, d'un tableau d'œdèmes généralisés, tachypnée et prise de poids importante. Un bilan révèle une protéinurie isolée ainsi qu'une hypoalbuminémie sévère à 5 g/l (Figure 1) conduisant au diagnostic de syndrome néphrotique congénital. Celui-ci sera confirmé par la mise en évidence, au bilan génétique, d'une mutation homozygote du gène NPHS1 (c.3478C>T; p(Arg1160*)). Notons que le patient est également porteur d'une mutation hétérozygote dans le gène C4A4.

La prise en charge est basée sur une perfusion d'albumine en continu visant à maintenir l'albuminémie aux alentours de 20 g/l, ainsi qu'un traitement anti-protéinurique associant de l'indométacine et un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). Ces derniers s'avèrent

(1) Service de Néonatalogie, CHU-CHR Liège, Belgique.

(2) Service de Pédiatrie, CHU-CHR Liège, Belgique.

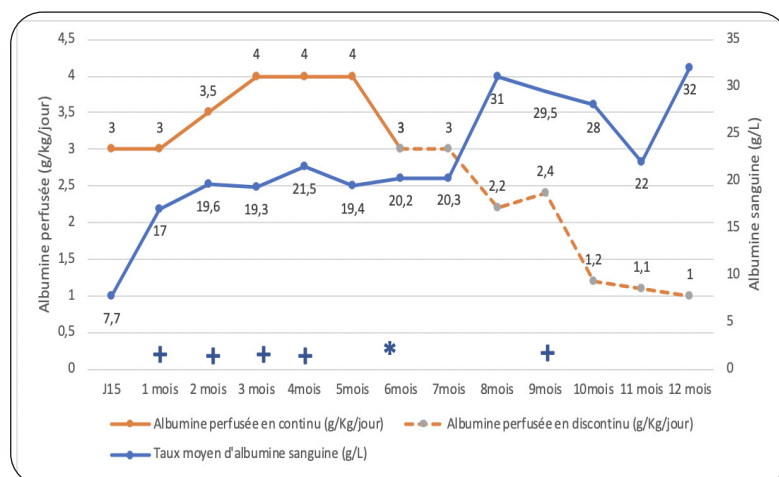


Figure 1. Évolutions du taux sanguin moyen d'albumine (g/l), de la dose d'albumine perfusée (g/kg/jour), la néphrectomie unilatérale (*) ainsi que les perfusions de concentré de globules rouges (+).

inefficaces, et source de nombreux effets indésirables (oligo-anurie, prise pondérale brutale, majoration des œdèmes), malgré une adaptation progressive de la dose. Ils ne permettent pas de réduction des besoins en albumine. Un traitement de fond par diurétiques, dont le furo-sémide de façon épisodique, et l'hydrochlorothiazide combiné à l'aldactone, est nécessaire au contrôle des œdèmes.

Les complications classiquement liées au syndrome néphrotique congénital sont nombreuses :

1. Plan infectieux : 5 épisodes de septicémie documentée, sur une période de six mois, dont 4 liés à la présence d'un cathéter central et 1 à point de départ urinaire,
2. Plan staturo-pondéral : retard de croissance post-natal lié aux infections récurrentes, aux difficultés alimentaires et à une importante fuite protéique, ayant motivé la réalisation d'une gastrostomie à 4 mois de vie,
3. Plan de l'hémostase : une thrombose de la veine jugulaire interne droite suite à la mise en place d'une voie centrale. Le patient a été traité par héparine de bas poids moléculaire adaptée aux taux sanguins de facteur anti-Xa,
4. Plan hématologique : une anémie réfractaire à un traitement par supplémentation de fer et érythropoïétine (EPO), et nécessitant des transfusions de concentré de globules rouges. Le dosage sanguin d'EPO à 4 mois montre un taux indosable,
5. Plan endocrinien : hypovitaminose D, hypothyroïdie périphérique.

D'un point de vue clinique, l'évolution est également marquée par plusieurs séjours prolongés aux Soins intensifs. Chaque épisode d'infection ou de procédure chirurgicale a induit une détresse respiratoire majeure nécessitant,

à deux reprises, une ventilation invasive. À 5 mois, suite à la mise en place d'un cathéter de type Broviac®, le patient présente également un épisode d'arrêt cardiaque ayant bien répondu à la réanimation cardiorespiratoire. Au vu de la persistance de la détresse respiratoire et de la surcharge hydrique majeure, une dialyse péritonéale doit être débutée. Cette stratégie est efficace et permet, vers 6 mois de vie, la réalisation d'une néphrectomie unilatérale gauche (taille crânio-caudale : 9,2 cm; norme pour l'âge : 6,2 cm (déviatoin standard 0,7)) ainsi que la pose d'un drain de dialyse péritonéale par voie chirurgicale. Deux semaines après, grâce à la diminution des pertes protéiques urinaires, les apports en albumine ont enfin pu être diminués et administrés de façon quotidienne en 8 heures. Par ailleurs, le taux d'hémoglobine s'est stabilisé, tout en maintenant les apports en fer et EPO.

DISCUSSION

Le syndrome néphrotique congénital est une pathologie rare et sévère, dont la prise en charge représente un défi pour les néphrologues pédiatriques. En effet, différentes approches pour la prise en charge sont décrites dans la littérature, mais *in fine*, au vu de l'hétérogénéité de la présentation clinique, celle-ci devrait prendre en compte la sévérité de la déperdition protéique ainsi que les complications en résultant.

Ce cas clinique illustre une prise en charge conservatrice chez un patient qui présente un tableau clinique sévère. N'ayant pas répondu au traitement médicamenteux anti-protéinurique, il bénéficie d'une néphrectomie unilatérale qui permet une diminution partielle des apports en albumine.

La majorité des cas sont secondaires à des mutations génétiques dont la plus fréquente est celle du gène NPHS1 situé au niveau du chromosome 19 codant pour la néphrine (1). Il existe malheureusement une pauvre corrélation entre le génotype et le phénotype de la mutation, rendant difficile l'identification préalable des cas sévères (2). L'incidence du syndrome néphrotique congénital en France, toutes causes confondues, est estimée à 0,5 pour 100.000 nouveaux-nés en vie parmi lesquels 46 % résultent de parents consanguins (3). Celle-ci gagne à être comparée à l'incidence plus importante en Finlande de 1 pour 8.000 nouveaux-nés due à un portage plus élevé par la population des mutations du gène NPHS1, dont les deux plus fréquentes sont Fin-major et Fin-minor (4).

Les complications du syndrome néphrotique congénital sont secondaires à la perméabilité accrue au niveau de la filtration glomérulaire, avec perte d'albumine pouvant favoriser une dénutrition avec cassure de la courbe staturopondérale, une sensibilité accrue aux infections suite à la fuite des immunoglobulines, une thrombophilie secondaire à la perte de procoagulants ainsi qu'une hypovitaminose D et une hypothyroïdie (5).

Le traitement se base sur la compensation de la déperdition protéique urinaire via des perfusions d'albumine quotidiennes afin de maintenir un taux sanguin au-delà de 20 g/l et sur un régime hypercalorique pauvre en sel afin d'éviter la dénutrition et la prévention des complications (5).

Dans certains cas, il a été décrit que les patients pouvaient également présenter des pertes urinaires en EPO, mais également en d'autres protéines jouant un rôle dans l'érythropoïèse, comme la transcobalamine et la transferrine (6). Dans notre cas, le patient présente une anémie réfractaire au traitement par EPO, le rendant dépendant aux transfusions et accentuant les risques d'immunisation secondaire. Cette complication est intervenue dans la prise de décision pour la réalisation d'une néphrectomie unilatérale afin de diminuer les pertes urinaires en EPO.

Les recommandations finlandaises actuelles préconisent une néphrectomie bilatérale précoce lorsque le nourrisson atteint un poids de 7 kg et une greffe rénale, généralement réalisable vers un poids de 10 kg, considérées comme le seul traitement curatif des formes primaires de ce syndrome. Cette approche a permis d'augmenter drastiquement la survie des patients passant de 0 % à 90 % à 5 ans de

vie (5), mais la transplantation rénale chez des nourrissons nécessite une certaine expertise et peut être difficile à réaliser dans certaines unités néphrologiques.

Une autre approche réalisée par certains centres, dont le nôtre, se base sur un traitement conservateur comprenant l'administration d'indométacine et/ou d'IEC, ainsi que, dans certains cas, une néphrectomie unilatérale, afin de diminuer la protéinurie et de retarder la greffe rénale à l'âge de 3 ans (7, 8). L'objectif est, également, d'espacer les besoins en perfusion d'albumine, ce qui permet de limiter le nombre d'hospitalisations et le risque d'infections nosocomiales. Ces traitements anti-protéinuriques se révèlent malheureusement inefficaces chez certains patients présentant des formes sévères de syndrome néphrotique congénital, comme cela a été le cas chez notre patient. La réponse à la néphrectomie unilatérale a néanmoins été favorable avec une diminution des besoins en albumine.

Une étude rétrospective européenne comprenant 17 centres tertiaires a été réalisée pour comparer les deux approches parmi les patients présentant une mutation NPHS1 (2). Elle conclut à une incidence comparable dans le nombre de complications, ainsi qu'à une croissance similaire entre les deux groupes et suggère qu'une approche conservative par traitement anti-protéinurique pourrait être une alternative envisageable chez des patients ne présentant pas de syndrome sévère. Par contre, parmi les patients recrutés, seulement trois avaient bénéficié d'une néphrectomie unilatérale, et ce petit nombre ne permet pas de donner de recommandations en ce sens.

CONCLUSION

Ce cas clinique illustre les difficultés de la prise en charge des cas de syndrome néphrotique congénital sévère. A ce jour, il est difficile d'identifier préalablement ces patients, car la corrélation entre le génotype et le phénotype de la mutation NPHS1 est pauvre. Comme les données actuelles ne sont basées que sur des études rétrospectives, le choix entre une approche conservative, associée ou non à une néphrectomie unilatérale, et une néphrectomie bilatérale précoce doit prendre en compte la sévérité de la déperdition protéique et les complications qui en découlent.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kestila M, Lenkkeri U, Manniko M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;**1**:575-82.
2. Stephanie D, Tuula H, Agnes T, et al. Management of children with congenital nephrotic syndrome : challenging treatment paradigms. *Nephrol Dial Transplant* 2019;**34**:1369-77.
3. Sandra B, Laurence H, Olivier G, et al. Treatment and outcome of congenital nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2019;**34**:458-67.
4. Patrakka J, Kestila M, Wartiovaara J, et al. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1) : features resulting from different mutations in Finish patients. *Kidney Int* 2000;**58**:972-80.
5. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;**24**:2121-8.
6. Franca I, Diego A. Anemia in nephrotic syndrome : approach to evaluation and treatment. *Pediatr Nephrol* 2017;**32**:1323-30.
7. Kovacevic L, Reid CJ, Rigden SP. Management of congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;**18**:426-30.
8. Mattoo TK, Al-Sowailam AM, Al-Harbi MS, et al. Nephrotic syndrome in 1st year of life and the role of unilateral nephrectomy. *Pediatr Nephrol* 1992;**6**:16-8.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr A. Quiros, Service de Néonatalogie, CHU-CHR Liège, Belgique.
Email : aquiros@ulb.ac.be