

EXPERTISE MÉDICALE CONTINUE EN NÉPHROLOGIE

Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles

Congenital and infantile nephrotic syndrome

Patrick Niaudet

Service de néphrologie pédiatrique, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres,
75743 Paris cedex 15, France

MOTS CLÉS

Syndrome
néphrotique ;
Congénital ;
Finlandais ;
Sclérose mésangiale ;
Denys-Drash ;
WT1 ;
Insuffisance rénale
chronique

Résumé Le syndrome néphrotique congénital est présent à la naissance ou apparaît au cours des trois premiers mois de vie et le syndrome néphrotique infantile au cours de la première année. Le syndrome néphrotique finlandais est transmis selon le mode autosomique récessif. Le syndrome néphrotique est très précoce, sévère et résistant aux traitements. Les complications infectieuses et nutritionnelles sont fréquentes. La fonction rénale se détériore justifiant un programme de dialyse-transplantation entre les âges de cinq et huit ans. La maladie ne récidive pas après transplantation rénale. La sclérose mésangiale diffuse est la seconde cause de syndrome néphrotique congénital et infantile. Elle peut être isolée ou faire partie du syndrome de Denys-Drash (association de la néphropathie à un pseudohermaphrodisme masculin et un néphroblastome). Le syndrome néphrotique ne répond pas aux traitements. L'insuffisance rénale apparaît dans la petite enfance. Des mutations du gène *WT1* existent dans 80 % des cas de syndromes de Denys-Drash. La prise en charge vise à prévenir la survenue des complications : œdèmes, dénutrition, infection et thrombose. Le syndrome néphrotique ne récidive pas après transplantation rénale. Les autres causes sont plus rares.

© 2005 Publié par Elsevier SAS pour Association Société de Néphrologie.

KEYWORDS

Nephrotic syndrome;
Congenital;
Finnish;
Mesangial sclerosis;
Denys-Drash;
WT1;
Chronic renal failure

Abstract Congenital nephrotic syndrome is present at birth or appears during the first three months of life and infantile nephrotic syndrome during the first year. Finnish type congenital nephrotic syndrome is an autosomal recessive disease. Nephrotic syndrome is present at birth, severe and does not respond to therapy. Infectious and nutritional complications are frequent. Renal function deteriorates necessitating a dialysis-transplantation program. Between age five and eight. The disease does not recur after transplantation. Diffuse mesangial sclerosis is the second cause of congenital and infantile nephrotic syndrome. It may be isolated or part of a Denys-Drash syndrome (association of the nephropathy with male pseudohermaphroditism and Wilm's tumor). Nephrotic syndrome is resistant to therapy. Renal failure develops in early childhood. Therapy is aimed to prevent oedema, denutrition, infections and thrombosis. Proteinuria does not recur after renal transplantation. Other causes are less frequent.

© 2005 Publié par Elsevier SAS pour Association Société de Néphrologie.

☆ Cet article est paru dans la revue EMC-Pédiatrie, 2004, vol. 1, numéro 1, 89-96. Nous remercions la rédaction de EMC-Pédiatrie pour son aimable autorisation de reproduction.

Adresse e-mail : niaudet@necker.fr (P. Niaudet).

Tableau 1 Classification des syndromes congénitaux et infantiles.

Syndromes néphrotiques primitifs
Syndrome néphrotique congénital de type finlandais
Sclérose mésangiale diffuse isolée
Syndrome de Denys-Drash
Syndrome néphrotique congénital avec malformations cérébrales ou d'autres organes
Syndrome néphrotique idiopathique
Glomérulonéphrite extramembraneuse
Syndromes néphrotiques secondaires
Infections
Syphilis congénitale
Toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus
Hépatite, VIH
Malaria
Lupus érythémateux disséminé

Le terme de syndrome néphrotique congénital s'applique aux patients dont la maladie est présente à la naissance ou apparaît au cours des trois premiers mois de vie. Lorsque le syndrome néphrotique débute entre le troisième et le douzième mois, il s'agit d'un syndrome néphrotique infantile. Dans la majorité des cas, le pronostic est sévère, l'évolution se faisant vers l'insuffisance rénale terminale. Le diagnostic précis repose sur des critères cliniques et histologiques. Le syndrome néphrotique congénital de type finlandais et la sclérose mésangiale diffuse représentent les deux principales étiologies. Cependant, il existe des causes plus rares et éventuellement curables, comme le syndrome néphrotique congénital secondaire à la syphilis ou la toxoplasmose (Tableau 1).

SYNDROME NÉPHROTIQUE CONGÉNITAL DE TYPE FINLANDAIS

Ce type de syndrome néphrotique, initialement décrit par Hallman et al. [1], est plus fréquent en Finlande avec une incidence de 1 pour 8200 naissances [2]. Il a également été observé dans différents groupes ethniques à travers le monde [3-5].

Génétique

La maladie est transmise selon le mode autosomique récessif et atteint donc aussi bien les garçons que les filles. Le gène dont les mutations sont responsables de la maladie a été localisé sur le chromosome 19 aussi bien dans les familles finlandaises que les familles d'autre origine et il ne semble pas exister d'hétérogénéité génétique de la maladie [5,6]. Ce gène, dénommé *NPHS1*, a été cloné [7]. Sa taille est de 26 kb et il contient

29 exons. Il code pour une protéine transmembranaire de 1241 acides aminés, la néphrine, protéine d'adhésion de la famille des immunoglobulines. Plusieurs mutations ont été identifiées, dont deux prédominantes dans la population finlandaise [7]. Ces deux mutations sont présentes chez 90 % des patients finlandais soit à l'état homozygote soit à l'état hétérozygote composite. Il s'agit d'une délétion de deux paires de base dans l'exon 2 (Fin major) responsable d'un décalage du cadre de lecture et d'un arrêt de la traduction au niveau de cet exon et une mutation non-sens dans l'exon 26 (Fin minor). Ces mutations ont été détectées dans 78 et 16 % des chromosomes des patients finlandais. Huit pour cent des patients finlandais ont la mutation « Fin major » sur un chromosome alors que la mutation sur l'autre allèle n'a pas été identifiée. Des mutations du même gène sont responsables de la maladie chez des patients non finlandais, mais ces mutations proviennent d'ancêtres différents sans apparemment d'effet fondateur. Une cinquantaine de mutations ont ainsi été identifiées en dehors de la Finlande, en particulier des délétions, des insertions, des mutations non-sens, des mutations faux-sens réparties sur l'ensemble du gène [3-5,8,9].

Des études en microscopie électronique avec marquage par des anticorps spécifiques ont montré que la néphrine est localisée dans le diaphragme de fente entre les digitations des pieds des podocytes [10]. Un modèle d'assemblage des molécules de néphrine a été proposé, en accord avec le modèle proposé il y a plus de 20 ans en fonction de données obtenues alors en microscopie électronique montrant que le diaphragme de fente avait un aspect en fermeture éclair d'une largeur de 20 à 50 nm [11]. On peut imaginer que les molécules de néphrine provenant de deux pieds de podocytes pourraient interagir l'une avec l'autre par des interactions homophiles. D'autres protéines pourraient interagir avec la néphrine, en particulier la protéine associée à CD2, protéine qui facilite l'adhésion des lymphocytes T aux cellules présentatrices de l'antigène. En effet, les souris invalidées pour le gène de cette protéine meurent très rapidement dans un tableau de syndrome néphrotique et d'insuffisance rénale [12].

Certains patients présentent un tableau typique de syndrome néphrotique congénital et sont porteurs de mutations du gène *NPHS2* qui code pour la podocine, ce qui démontre l'hétérogénéité génétique du syndrome néphrotique congénital et infantile et l'absence de corrélation entre le génotype et le phénotype [13,14]. De plus, certains patients sont porteurs de mutations homozygotes du gène *NPHS1* et d'une mutation hétérozygote de *NPHS2* ou inversement (« triallelic hit ») [8,15].

Anatomie pathologique

Les reins sont de grande taille, avec un poids deux fois plus élevé que la normale [16]. Plus tardivement, leur taille apparaît « normale », probablement en raison de l'atrophie et de la sclérose du parenchyme rénal. Les lésions histologiques intéressent le cortex et progressent avec l'âge, de simples dilatations tubulaires pendant la vie fœtale à des lésions glomérulaires et tubulo-interstitielles sévères après l'âge de deux ans [17]. En microscopie optique, les lésions glomérulaires au début consistent en une hypercellularité mésangiale et une augmentation de la matrice mésangiale, s'accompagnant de dilatations microkystiques irrégulières des tubes proximaux. À partir de l'âge de cinq mois, les lésions les plus évocatrices sont les nombreuses dilatations kystiques des tubes, tandis que les lésions glomérulaires peuvent progresser avec une rétraction des anses capillaires et quelques glomérules scléreux. Les lésions tubulaires sont inconstantes et non spécifiques de la maladie. Au cours de l'évolution, une fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire et fibrose périglomérulaire se développe parallèlement à la sclérose glomérulaire.

Tableau clinique

Le syndrome néphrotique finlandais est caractérisé par une fuite protidique qui débute pendant la vie fœtale et les symptômes présents à la naissance sont en rapport avec la carence protidique [16,18]. Les enfants atteints sont prématurés dans plus de 80 % des cas, avec un petit poids de naissance, en moyenne de 2600 g. Le placenta est augmenté de volume, pesant plus de 25 % du poids de naissance. Le liquide amniotique est souvent teinté de méconium. Le nouveau-né a fréquemment un petit nez et des oreilles bas implantées. Les articulations des hanches, des genoux et des coudes sont déformés en flexion.

L'œdème est présent dès la naissance ou apparaît au cours des premiers jours de vie. Le syndrome néphrotique est massif avec une ascite importante, déformant l'abdomen. La protéinurie est massive, mais son niveau dépend du taux d'albumine plasmatique. La concentration de la protéinurie dépasse 20 g/l lorsque le niveau de l'albuminémie dépasse 15 g/l. En plus de l'albumine, d'autres protéines sont présentes dans les urines, en particulier les IgG, la transferrine, les apoprotéines, l'antithrombine III, la céruloplasmine, les protéines porteuses de vitamine D ou de thyroxine. De ce fait, la concentration plasmatique de ces protéines et de leurs ligands, telle la thyroxine, est diminuée. Les

taux de cholestérol et de triglycérides sont très élevés exposant au risque d'athérosclérose précoce [19,20].

Les enfants ne présentent en règle pas de malformations extrarénales mais des anomalies cardiaques (sténose valvulaire pulmonaire) ou du système nerveux central (atrophie cérébrale modérée) peuvent apparaître au cours de l'évolution.

Complications

La dénutrition est favorisée par les fuites protidiques et les difficultés d'alimentation chez ces nourrissons anorexiques. L'ensemble des perturbations secondaires au syndrome néphrotique grave explique que les enfants sont très susceptibles aux infections bactériennes et aux complications thromboemboliques. L'hypothyroïdie secondaire à la fuite urinaire de la protéine porteuse de la thyroxine est fréquente [21]. La fonction rénale est initialement normale, mais elle s'altère progressivement et l'insuffisance rénale terminale survient entre les âges de trois et cinq ans.

Diagnostic anténatal

Un diagnostic anténatal est possible. En effet, le syndrome néphrotique débute précocement pendant la vie fœtale, dès la quinzième semaine de gestation. Le premier symptôme est une protéinurie qui explique un taux d'alphafœtoprotéine très augmenté, multiplié par dix par rapport aux valeurs normales [22,23]. Une augmentation parallèle, mais de moindre degré, du taux d'alphafœtoprotéine est observée dans le plasma de la mère. Ces anomalies permettent un diagnostic anténatal dans les familles à risque. Des taux d'alphafœtoprotéine dépassant cinq fois les valeurs normales en l'absence de signes échographiques suggérant une anomalie de fermeture du tube neural sont spécifiques du syndrome néphrotique congénital. Néanmoins, les fœtus porteurs de mutations hétérozygotes du gène *NPHS1* peuvent avoir des valeurs augmentées d'alphafœtoprotéine conduisant à un diagnostic erroné [24]. La localisation du gène sur le chromosome 17 et sa récente identification permettent un diagnostic anténatal [7]. Ceci peut être effectué par des études de liaison à l'aide de marqueurs microsatellites dans les familles informatives. Quatre haplotypes majeurs ont été identifiés dans les familles finlandaises permettant de porter un diagnostic dans 95 % des cas [7]. Lorsque la mutation du gène responsable de la maladie a été identifiée chez un enfant atteint dans une famille, le diagnostic anténatal est possible par l'analyse du gène sur une biopsie de trophoblaste.

Traitement

Le syndrome néphrotique congénital finlandais est toujours résistant à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs et ces traitements qui aggravent le risque infectieux sont contre-indiqués. Seul un traitement conservateur est de mise dans le but de maintenir un état nutritionnel satisfaisant, de contrôler le syndrome œdémateux, de prévenir les thromboses et les infections, en attendant qu'une transplantation rénale puisse être effectuée [25]. Ce traitement conservateur consiste en des perfusions quotidiennes d'albumine ou tous les deux jours, des perfusions de gammaglobulines, une alimentation riche en protéides (jusqu'à 3 à 4 g/kg) et en calories (120 kcal/kg) et pauvre en sel. L'administration de furosémide par voie veineuse est indiquée après les perfusions d'albumine. La nutrition par gavage gastrique ou par voie parentérale est souvent nécessaire. En dépit de ces mesures, les complications intercurrentes sont fréquentes. Ces enfants ont le plus souvent un retard de croissance en taille et un retard des acquisitions. Un traitement substitutif par thyroxine est souvent indiqué, ajusté sur le taux de TSH. La prévention des complications thrombotiques est discutée. Certains auteurs proposent une association d'aspirine à faible dose et le dipyridamole alors que d'autres administrent la warfarine [25,26]. Si une intervention chirurgicale doit être effectuée, le traitement est interrompu et un traitement substitutif par antithrombine III est administré (50 UI/kg). Il n'est pas prouvé que l'administration prophylactique d'antibiotiques diminue l'incidence des complications infectieuses [27]. En revanche, si une complication infectieuse est suspectée, devant des symptômes souvent peu marqués, une antibiothérapie doit être débutée rapidement, en tenant compte de la possibilité de germes hospitaliers à l'origine de cette complication.

Des traitements à visée antiprotéïnurique ont été proposés, en particulier le captopril et l'indométacine [28-30]. Ces médicaments diminuent le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire. Chez certains enfants, ce type de traitement permet d'espacer les perfusions d'albumine et d'observer une amélioration de l'état nutritionnel et de la croissance en taille. La réponse à ces traitements varie d'un patient à l'autre. Ils sont sans effet chez les enfants présentant les mutations *Fin-major* et *Fin-minor* très fréquentes en Finlande, alors que des enfants d'autre origine porteurs de mutations différentes peuvent répondre favorablement [31]. Pour ces raisons, il est indiqué de tester la réponse à ces traitements.

Certains auteurs ont proposé une néphrectomie unilatérale dans le but de réduire le débit de la

protéïnurie [32,33]. Cette approche peut permettre de diminuer le rythme des perfusions d'albumine. D'autres auteurs proposent une néphrectomie bilatérale avant le stade d'insuffisance rénale afin de prévenir les fuites protidiques massives [25]. Un traitement par dialyse est alors nécessaire jusqu'à ce que le poids de l'enfant ait atteint 8 à 9 kg et que les perturbations plasmatiques du syndrome néphrotique se soient amendées, avant qu'une transplantation rénale soit proposée. La maladie ne récidive pas sur le greffon.

SCLÉROSE MÉSANGIALE DIFFUSE

La sclérose mésangiale diffuse est la seconde cause de syndrome néphrotique précoce conduisant à l'insuffisance rénale [34]. Elle s'observe exclusivement chez le jeune enfant. Des cas familiaux ont été décrits, suggérant la possibilité pour certains enfants d'une transmission autosomique récessive [34,35]. La sclérose mésangiale diffuse peut être isolée ou observée en association avec un pseudohermaphrodisme masculin et un néphroblastome, cette association définissant le syndrome de Denys-Drash [36,37]. Le [tableau 2](#) résume les principales caractéristiques du syndrome néphrotique de type finlandais et de la sclérose mésangiale diffuse.

Anatomie pathologique

L'atteinte diffuse des glomérules est caractérisée initialement par un aspect réticulé de la matrice mésangiale sans hypercellularité mais avec une hypertrophie marquée des podocytes. Plus tardivement le floculus est envahi par un matériel membranoïde fibrillaire dessinant un réseau au sein duquel sont emprisonnées les cellules endothéliales et mésangiales, tandis que les lumières des capillaires glomérulaires ne sont plus visibles. Les podocytes restent volumineux, formant une couronne autour du floculus. Différents stades lésionnels peuvent coexister sur une même biopsie, les glomérules les moins touchés étant situés dans le cortex profond [38,39].

Les mêmes lésions glomérulaires étant observées au cours du syndrome de Drash, les patients présentant une sclérose mésangiale diffuse doivent être explorés à la recherche de ce syndrome. Un caryotype doit être effectué chez les patients de phénotype féminin à la recherche d'un pseudohermaphrodisme masculin avec un caryotype XY et une échographie doit être effectuée à la recherche d'un néphroblastome et d'anomalies des gonades. Il est également indiqué de rechercher une mutation du gène *WT1*, gène dont les mutations prédisposent au

développement de cette tumeur. En effet, des mutations de ce gène ont été retrouvées chez certains patients présentant une sclérose mésangiale diffuse isolée comme cela est le cas chez les patients présentant un syndrome de Drash [40].

Tableau clinique

Contrairement aux enfants atteints de syndrome néphrotique de type finlandais, ceux qui sont atteints de sclérose mésangiale diffuse n'ont en règle aucun symptôme à la naissance avec un poids de naissance normal et sans anomalies du placenta. Néanmoins, la protéinurie peut être présente très tôt ou même apparaître in utero avec une élévation du taux d'alphafoetoprotéine dans la liquide amniotique. Plus souvent la protéinurie apparaît au bout de plusieurs mois, isolée, sans hématurie et son débit augmente progressivement pendant la première ou la seconde année, s'accompagnant d'un syndrome néphrotique. Une hypertension artérielle est fréquente. L'évolution se fait toujours vers l'insuffisance rénale terminale, avec fréquemment une hypertension artérielle sévère. Cette évolution est rapide, en quelques mois, souvent avant l'âge de quatre ans, parfois après [34]. Des formes très sévères de la maladie ont été rapportées avec une évolution en quelques semaines après la naissance vers l'insuffisance rénale terminale.

Plusieurs anomalies associées ont été rapportées : nystagmus, cataracte, retard mental, microcéphalie, myopie et dystrophie musculaire [34].

Traitement

La sclérose mésangiale diffuse est résistante à la corticothérapie et aux agents immunosuppresseurs. Le syndrome néphrotique est en règle moins sévère que dans le syndrome néphrotique de type finlandais. Le traitement est donc symptomatique.

Il a pour but de maintenir l'équilibre hydrosodé, d'assurer un bon état nutritionnel, de prévenir ou traiter les complications infectieuses et thromboemboliques. Au stade d'insuffisance rénale, un traitement par dialyse est débuté. Une binéphrectomie est effectuée avant ou lors de la transplantation en raison du risque potentiel de développement d'un néphroblastome. La maladie ne récidive pas après transplantation rénale.

SYNDROME DE DENYS-DRASH

Le syndrome de Denys-Drash est défini par l'association d'une sclérose mésangiale diffuse, d'un pseudohermaphrodisme masculin et d'une tumeur de Wilms [36,37,41,42]. Il touche les nourrissons qui développent une protéinurie, puis un syndrome néphrotique et progresse rapidement vers l'insuffisance rénale terminale. Certains enfants présentent une forme incomplète du syndrome, la sclérose mésangiale diffuse étant associée à un pseudohermaphrodisme masculin ou à un néphroblastome.

Génétique

Le syndrome de Drash est le plus souvent sporadique, bien que sa survenue chez deux enfants de la même fratrie ait été rapportée. Néanmoins, la majorité des patients atteints de cette affection présentent des mutations constitutionnelles du gène *WT1* [43]. Le gène *WT1* est localisé sur le chromosome 11, en position 11p13. Le gène *WT1* code pour des protéines à doigt de zinc, facteurs de transcription impliqués dans le développement rénal et gonadique [44,45]. Les souris invalidées pour ce gène présentent une agénésie rénale et gonadique. Ce gène a dix exons. Les exons 1 à 6 codent pour une région riche en proline et en glutamine impliquée

Tableau 2 Caractéristiques du syndrome néphrotique congénital finlandais et de la sclérose mésangiale diffuse.

	Syndrome néphrotique de type finlandais	Sclérose mésangiale diffuse
Début de la protéinurie	Anténatal	Parfois à la naissance, plus souvent au cours des premières années de vie
Alphafoetoprotéine dans le liquide amniotique	Toujours augmenté	Habituellement normal
Placenta	> 25 % du poids de naissance	Habituellement normal
Protéinurie	massive (> 20 g/l avec une albuminémie < 15 g/l)	Habituellement moins sévère
Fonction rénale	Normale pendant la première année	Insuffisance rénale dans les mois suivant le début
Histologie	Dilatation des tubes proximaux	Sclérose mésangiale
Génétique	Mutations du gène <i>NPHS1</i>	Mutations du gène <i>WT1</i> gène dans le syndrome de Denys-Drash et certains cas de sclérose mésangiale diffuse isolée

dans la régulation de la transcription de certains gènes tandis que les exons 7 à 10 codent pour les quatre doigts de zinc, région de la protéine qui se lie au DNA. Le gène *WT1* est capable de générer quatre mRNA différents par épissage alternatif. Un site d'épissage est situé dans l'exon 5 et aboutit à l'insertion de 17 acides aminés en amont des doigts de zinc. Le deuxième site d'épissage est situé à l'extrémité de l'exon 9 et aboutit à l'insertion de trois acides aminés, lysine, thréonine et sérine (KTS) entre les doigts de zinc 3 et 4. La forme KTS+ représente 80 % des transcrits. Des mutations constitutionnelles hétérozygotes de *WT1* ont été retrouvées chez la majorité des patients atteints du syndrome de Drash [43,46-48]. La plupart de ces mutations sont des mutations faux sens au niveau de l'exon 9 qui code pour le doigt de zinc 3 et au niveau de l'exon 8 qui code pour le doigt de zinc 2. La plupart de ces mutations affectent des acides aminés impliqués dans la chélation du zinc et dans l'interaction de la protéine *WT1* avec l'ADN.

Tableau clinique

La présentation clinique et l'évolution de la néphropathie sont identiques à celles de la sclérose mésangiale diffuse isolée [38]. La tumeur de Wilms peut être la première manifestation de la maladie. La tumeur peut être uni- ou bilatérale et associée dans certains cas à des îlots de néphroblastematoses. Le pseudohermaphrodisme masculin est caractérisé par une ambiguïté des organes génitaux externes ou un phénotype féminin, des testicules dysgénétiques ou des stries gonadiques et un caryotype 46XY. À l'inverse, les patientes ayant un caryotype 46XX ont toutes un phénotype féminin et des ovaires normaux.

SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE

Cette forme de syndrome néphrotique est rare à la naissance, mais peut débuter pendant la première année de vie. Les mêmes types histologiques que ceux qui sont décrits chez les enfants plus âgés peuvent être observés, c'est-à-dire des lésions glomérulaires minimales, des lésions de hyalinose segmentaire et focale et une prolifération mésangiale diffuse. Dans la majorité des cas, le syndrome néphrotique est résistant à la corticothérapie, mais une corticosensibilité est possible [49]. Ceci s'explique par le fait que dans cette tranche d'âge, il s'agit plus souvent de formes familiales, transmises selon le mode autosomique récessif et liées à des mutations du gène de la podocine [50,51]. De telles mutations doivent être recherchées si la corticoré-

sistance est prouvée. En effet, en cas de mutation du gène de la podocine, un traitement immunosuppresseur n'aurait pas d'efficacité.

AUTRES CAUSES

La syphilis congénitale peut être responsable d'une glomérulonéphrite extramembraneuse révélée par une protéinurie avec parfois un syndrome néphrotique [52,53]. Le syndrome néphrotique peut être présent dès la naissance, mais plus souvent il est observé entre les âges de un à quatre mois. Les lésions histologiques associent des dépôts extramembraneux, une prolifération mésangiale et une infiltration lymphoplasmocytaire dans l'interstitium. Le traitement par pénicilline s'accompagne d'une régression du syndrome néphrotique s'il n'est pas débuté tardivement, avant que des lésions irréversibles ne se soient développées. La rubéole congénitale peut également être responsable d'une glomérulonéphrite extramembraneuse [54].

La toxoplasmose congénitale est une cause possible de syndrome néphrotique [55]. La protéinurie est présente à la naissance ou apparaît au cours des trois premiers mois, associée à des signes oculaires ou neurologiques. La biopsie rénale montre une prolifération mésangiale et parfois une hyalinose segmentaire et focale. Le traitement de la toxoplasmose ou la corticothérapie entraîne en règle une régression de la protéinurie. Un syndrome néphrotique peut également survenir dans un contexte d'infection à CMV, par le virus VIH ou le virus de l'hépatite B [56-59].

Quelques rares cas de syndrome néphrotique ont été rapportés en association à une forme infantile de lupus érythémateux disséminé, avec des lésions de glomérulonéphrite proliférative diffuse [60].

Une glomérulonéphrite extramembraneuse à début anténatal doit faire évoquer la possibilité d'une allo-immunisation maternelle vis-à-vis de l'endopeptidase neutre (NEP) chez des femmes n'exprimant pas cette protéine [61]. Des mutations du gène codant pour cette protéine ont été identifiées chez ces femmes [62]. Les anticorps maternels entraînent des lésions des podocytes qui peuvent être responsables d'une insuffisance rénale chronique.

Le syndrome de Galloway est caractérisé par une microcéphalie, un retard mental, une hernie hiatale et un syndrome néphrotique [63]. Le syndrome néphrotique est habituellement sévère, corticorésistant. La biopsie montre des lésions de hyalinose segmentaire et focale [64]. Dans sa forme classique, il s'agit d'une maladie autosomique récessive.

D'autres observations de syndrome néphrotique associées à des anomalies cérébrales ont été rapportées, souvent accompagnées d'autres anomalies, en particulier une dysmorphie de la face, des anomalies ophtalmologiques, cardiaques ou diaphragmatiques [65,66].

RÉFÉRENCES

- [1] Hallman N, Hjelt L, Ahvenainen EK. Nephrotic syndrome in newborn and young infants. *Ann Pediatr Fenn* 1956;2:227-41.
- [2] Huttunen N-P. Congenital nephrotic syndrome of Finnish type. Study of 75 cases. *Arch Dis Child* 1976;51:344-8.
- [3] Aya K, Tanaka H, Seino Y. Novel mutation in the nephrin gene of a Japanese patient with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Kidney Int* 2000;57:401-4.
- [4] Bolk S, Puffenberger EG, Hudson J, Morton DH, Chakravarti A. Elevated frequency and allelic heterogeneity of congenital nephrotic syndrome, Finnish type, in the old order Mennonites. *Am J Hum Genet* 1999;65:1785-90.
- [5] Fuchshuber A, Niaudet P, Gribouval O, Jean G, Gubler MC, Broyer M, et al. Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: linkage to the locus in a non-Finnish population. *Pediatr Nephrol* 1996;10:135-8.
- [6] Kestilä M, Männikkö M, Holmberg C, Gyapay G, Weissenbach J, Savolainen ER, et al. Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type maps to the long arm of chromosome 10. *Am J Hum Genet* 1994;54:757-64.
- [7] Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein - nephrin - is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1:575-82.
- [8] Koziell A, Grech V, Hussain S, Lee G, Lenkkeri U, Tryggvason K, et al. Genotype/phenotype correlations of *NPHS1* and *NPHS2* mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration. *Hum Mol Genet* 2002;11:379-88.
- [9] Lenkkeri U, Mannikko M, McCready P, Lamerdin J, Gribouval O, Niaudet P, et al. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (*NPHS1*) and characterization of mutations. *Am J Hum Genet* 1999;64:51-61.
- [10] Ruotsalainen V, Ljungberg P, Wartiovaara J, Lenkkeri U, Kestila M, Jalanko H, et al. Nephrin is located in the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7962-7.
- [11] Tryggvason K. Unraveling the mechanism of glomerular ultrafiltration: Nephrin, a key component of the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2440-5.
- [12] Shih NY, Li J, Karpitskii V, Nguyen A, Dustin ML, Kanagawa O, et al. Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein. *Science* 1999;286:312-5.
- [13] Schultheiss M, Ruf RG, Mucha BE, Wiggins R, Fuchshuber A, Lichtenberger A, et al. No evidence for genotype/phenotype correlation in *NPHS1* and *NPHS2* mutations. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1340-8.
- [14] Weber S, Gribouval O, Esquivel EL, Morinière V, Tête MJ, Legendre C, et al. *NPHS2* mutation analysis shows heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int* 2004;66:571-9.
- [15] Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1313-8.
- [16] Huttunen NP, Rapola J, Vilska J, Hallman N. Renal pathology in congenital nephrotic syndrome of Finnish type: a quantitative light microscopic study of 50 patients. *Int J Pediatr Nephrol* 1980;1:10-6.
- [17] Rapola J, Sariola H, Ekblom P. Pathology of fetal congenital nephrosis: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Kidney Int* 1984;25:701-7.
- [18] Hallman N, Norio R, Rapola J. Congenital nephrotic syndrome. *Nephron* 1973;11:101-10.
- [19] Antikainen M, Holmberg C, Taskinen MR. Growth, serum lipoproteins and apoproteins in infants with congenital nephrosis. *Clin Nephrol* 1992;38:254-63.
- [20] Antikainen M, Holmberg C, Taskinen MR. Short-term effects of renal transplantation on plasma lipids and lipoprotein lipase in children with congenital nephrosis. *Clin Nephrol* 1994;41:284-9.
- [21] McLean RH, Kennedy TL, Rosolpour M, Ratzan SK, Siegel NJ, Kauschansky A, et al. Hypothyroidism in the congenital nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1982;101:72-5.
- [22] Rynänen M, Seppälä M, Kuusela P, Rapola J, Aula P, Seppä A, et al. Antenatal screening for congenital nephrosis in Finland by maternal serum alpha-fetoprotein. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:437-42.
- [23] Seppälä M, Rapola J, Huttunen NP, Aula P, Karjalainen O, Ruoslahti E. Congenital nephrotic syndrome: Prenatal diagnosis and genetic counselling by estimation of amniotic fluid and maternal serum alpha-fetoprotein. *Lancet* 1976;2:123-4.
- [24] Patrakka J, Martin P, Salonen R, Kestila M, Ruotsalainen V, Mannikko M, et al. Proteinuria and prenatal diagnosis of congenital nephrosis in fetal carriers of nephrin gene mutations. *Lancet* 2002;359:1575-7.
- [25] Holmberg C, Antikainen M, Rönholm K, Ala-Houhala M, Jalanko H. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (Review). *Pediatr Nephrol* 1995;9:87-93.
- [26] Mahan J, Mauer S, Sibley R, Vernier RL. Congenital nephrotic syndrome: evolution of medical management and results of renal transplantation. *J Pediatr* 1984;105:549-57.
- [27] Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H. Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 1997;11:148-52.
- [28] Guez S, Giani M, Melzi M, Antignac C, Assael BM. Adequate clinical control of congenital nephrotic syndrome by enalapril. *Pediatr Nephrol* 1998;12:130-2.
- [29] Heaton PA, Smales O, Wong W. Congenital nephrotic syndrome responsive to captopril and indomethacin. *Arch Dis Child* 1999;81:174-5.
- [30] Pomeranz A, Wolach B, Bernheim J, Korzets Z. Successful treatment of Finnish congenital nephrotic syndrome with captopril and indomethacin. *J Pediatr* 1995;126:140-2.
- [31] Patrakka J, Kestila M, Wartiovaara J, Ruotsalainen V, Tissari P, Lenkkeri U, et al. Congenital nephrotic syndrome (*NPHS1*): features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int* 2000;58:972-80.
- [32] Coulthard MG. Management of Finnish congenital nephrotic syndrome by unilateral nephrectomy. *Pediatr Nephrol* 1989;3:451-3.
- [33] Mattoo TK, al-Sowailam AM, al-Harbi MS, Mahmood MA, Katawee Y, Hassab MH. Nephrotic syndrome in 1st year of life and the role of unilateral nephrectomy. *Pediatr Nephrol* 1992;6:16-8.
- [34] Habib R. Nephrotic syndrome in the 1st year of life. *Pediatr Nephrol* 1993;7:347-53.
- [35] Barakat A, Khoury L, Allam C, Najjar SS. Diffuse mesangial sclerosis and ocular abnormalities in two siblings. *Int J Pediatr Nephrol* 1982;3:33-5.

- [36] Denys P, Malvaux P, Van den Berghe H, Tanghe W, Proesmans W. Association d'un syndrome anatomopathologique de pseudohermaphroditisme masculin, d'une tumeur de Wilms, d'une néphropathie parenchymateuse et d'un mosaïcisme XX/XY. *Arch Fr Pediatr* 1967;24:729-39.
- [37] Drash A, Sherman F, Hartmann W, Blizzard RM. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension and degenerative renal disease. *J Pediatr* 1970;76:585-93.
- [38] Habib R, Gubler MC, Antignac C, et al. Diffuse mesangial sclerosis: a congenital glomerulopathy with nephrotic syndrome. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1993;22:43-57.
- [39] Habib R, Loirat C, Gubler MC, Niaudet P, Bensman A, Levy M, et al. The nephropathy associated with male pseudohermaphroditism and Wilms' tumor (Drash syndrome) : a distinctive glomerular lesion, report of 10 cases. *Clin Nephrol* 1985;24:269-78.
- [40] Jeanpierre C, Denamur E, Cabanis MO, Luce S, Cecille A, Elion J, et al. Identification of constitutional WT1 mutations in patients with isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS) and analysis of genotype-phenotype correlations using a computerized mutation database. *Am J Hum Genet* 1998;62:824-33.
- [41] Eddy A, Mauer S. Pseudohermaphroditism, glomerulopathy and Wilms' tumor (Drash syndrome) Frequency in end-stage renal failure. *J Pediatr* 1985;106:584-7.
- [42] Jadresic L, Leake J, Gordon I, Dillon MJ, Grant DB, Pritchard J, et al. Clinicopathologic review of twelve children with nephropathy, Wilms tumor, and genital abnormalities. *J Pediatr* 1990;117:717-25.
- [43] Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, Mauer SM, Manivel JC, Striegel JE, et al. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 1991;67:437-47.
- [44] Pritchard-Jones K, Fleming S, Davidson D, Bickmore W, Porteous D, Gosden C, et al. The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development. *Nature* 1990;346:194-7.
- [45] Reddy JC, Licht JD. The WT1 Wilms' tumor suppressor gene: How much do we really know? *BBA* 1996;1287:1-28.
- [46] Jeanpierre C, Bérout C, Niaudet P, Junien C. Software and database for the analysis of mutations in the human WT1 gene. *Nucleic Acids Res* 1998;26:273-7.
- [47] Little M, Wells C. A clinical overview of WT1 gene mutations. *Hum Mutat* 1997;9:209-25.
- [48] Schumacher V, Schärer K, Wühl E, Altrogge H, Bonzel KE, Guschmann M, et al. Spectrum of early onset nephrotic syndrome associated with WT1 missense mutations. *Kidney Int* 1998;53:1594-600.
- [49] Bensman A, Vasmant D, Mougenot B, Baudon JJ, Muller JY. Syndrome néphrotique infantile cortico-sensible. *Arch Fr Pediatr* 1982;39:391-5.
- [50] Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000;24:349-54.
- [51] Salomon R, Gubler M, Niaudet P. Genetics of the nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:129-34.
- [52] Losito A, Buciarelli E, Massi-Benedetti F. Membranous glomerulonephritis in congenital syphilis. *Clin Nephrol* 1979;12:32-8.
- [53] Sanchez-Bayle M, Eciija J, Estepa R. Incidence of glomerulonephritis in congenital syphilis. *Clin Nephrol* 1983;20:27-35.
- [54] Esterly JR, Oppenheimer EH. Pathological lesions due to congenital rubella. *Arch Pathol* 1969;87:380-8.
- [55] Shahin B, Papadopoulou Z, Jenis E. Congenital nephrotic syndrome associated with congenital toxoplasmosis. *J Pediatr* 1974;85:342-66.
- [56] Batisky DL, Roy SD, Gaber LW. Congenital nephrosis and neonatal cytomegalovirus infection: a clinical association. *Pediatr Nephrol* 1993;7:741-3.
- [57] Dandge VP, Dharnidharka VR, Dalwai W, Kandalka BN, Kandalkar BN, Agrawal M, et al. Congenital mesangioproliferative nephrotic syndrome associated with cytomegalovirus infection. *Indian Pediatr* 1993;30:665-7.
- [58] Gilbert R, Wiggelinkhuizen J. The clinical course of hepatitis B virus-associated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1994;8:11-4.
- [59] Ross M, Klotman P. Recent progress in HIV- associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2997-3004.
- [60] Sandborg C. Childhood systemic lupus erythematosus and neonatal lupus syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:481-7.
- [61] Debiec H, Guignonis V, Mougenot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002;346:2053-60.
- [62] Debiec H, Nauta J, Coulet F, van der Burg M, Guignonis V, Schurmans T, et al. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies. *Lancet* 2004;364:1252-9.
- [63] Galloway W, Mowat A. Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs. *J Med Genet* 1968;5:319-21.
- [64] Cohen AH, Turner MC. Kidney in Galloway-Mowat syndrome: clinical spectrum with description of pathology. *Kidney Int* 1994;45:1407-15.
- [65] Cooperstone BG, Friedman A, Kaplan BS. Galloway-Mowat syndrome of abnormal gyral patterns and glomerulopathy. *Am J Med Genet* 1993;47:250-4.
- [66] Meyers KVC, Kaplan P, Kaplan BS. Nephrotic syndrome, microcephaly, and developmental delay: three separate syndromes. *Am J Med Genet* 1999;82:257-60.

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®