



Journal Homepage: - www.journalijar.com

INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI: 10.21474/IJAR01/19485

DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/19485>



RESEARCH ARTICLE

SYNDROME DE DENYS - DRASH : A PROPOS D'UN CAS

N. Chriki, H. Nassih, R.El Qadiry, A. Bourhouat and I. Ait Sab

Service de Pédiatrie B, CHU Mohammed VI Marrakech, Maroc.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 18 July 2024

Final Accepted: 20 August 2024

Published: September 2024

Key words:-

Mutation, Sexual Ambiguity, Wilms
Tumor, Diffuse Mesangial Sclerosis

Abstract

Denys-Drash syndrome (DDS) consists of a triad of pseudo-hermaphroditism, Wilms' tumor and nephropathy. The condition may manifest as a complete triad or an incomplete form, with any or a combination of the above features. The characteristic glomerular abnormality of DDS is diffuse mesangial sclerosis. DDS is a spectrum of diseases with phenotypic heterogeneity. The clinical course is unpredictable despite a similar genotype. There is no single clinical guideline for the optimal management of patients with DDS, due to the impossibility of accurately predicting the course of each affected individual. Similarly, there is no consensus on the advisability of removing native kidneys in DDS patients with nephropathy that has progressed to End Stage Renal Disease. Ultimately, clinical practice is guided by the availability of resources. We report in this work a suspected case of DDS, which was lost within 24 hours of hospitalization.

Copyright, IJAR, 2024,. All rights reserved.

Introduction:-

En 1970, Drash et al ont publié deux cas présentant une maladie rénale progressive, des organes génitaux ambigus et une tumeur de Wilms. Des observations similaires ont été présentées par Denys et al en 1967 [1] et cette constellation de résultats cliniques porte aujourd'hui le nom de syndrome de Denys-Drash (DDS).

Ce syndrome est une cause génétique rare de syndrome néphrotique résistant aux stéroïdes (SRNS) au cours de la première année de vie [2]. Sa prévalence est inconnue, mais elle est estimée à moins de 1/10 000.

Le DDS est causé par des mutations du gène suppresseur de la tumeur de Wilms (WT1) sur la bande chromosomique 11p13. Le gène WT1 code pour un facteur de transcription impliqué dans le développement des reins et des gonades [3].

Le DDS se transmet sur un mode autosomique dominant. La plupart des cas de DDS résultent de mutations de novo dans le gène, sans antécédents familiaux de la maladie [3].

Observation:-

Il s'agit d'un nourrisson âgé de 40 jours, issu d'un mariage non consanguin. Sérologies de la maman négatives au cours de la grossesse notamment les sérologies à la syphilis et à la toxoplasmose. Ayant comme ATCD une

Corresponding Author:-N. Chriki

Address:-Service de Pédiatrie B, CHU Mohammed VI Marrakech, Maroc.

ambiguïté sexuelle découverte à la naissance. Hospitalisé pour un syndrome œdémateux généralisé d'installation progressive aggravé par une anurie de 48 heures.

L'examen clinique trouve un nourrisson conscient, infiltré en état d'anasarque, en détresse respiratoire (SaO₂ à air ambiant à 93%, tirage intercostal et sus sternal), normocarde à 102 battement/min, apyrétique à 36°C. Diurèse < 0,5 cc/24 heures avec une protéinurie massive : 3 croix à la bandelette urinaire sans hématurie. L'examen urogénital trouve un stade 4 de Prader : aspect de garçon avec verge hypoplasique et hypospadias.



Figure 1:- Ambiguïté sexuelle avec stade 4 de Prader.

Premier examen paraclinique réalisé chez ce patient était un ionogramme sanguin avec dosage d'albumine révélant ainsi une hypo albuminémie à 13 g/l avec une insuffisance rénale : urée à 1.47 g/l et créatinine à 71.61 mg/l, une acidose à 8 mmol/l, hyperkaliémie à 6.93 mmol/l. La protéinurie massive avec hypo albuminémie définissent le syndrome néphrotique.

L'âge inférieur à trois mois conclu à un syndrome néphrotique congénital avec ambiguïté sexuelle.

Une échographie abdomino-pelvienne a été réalisé révélant des reins de contours réguliers et d'écho structure échogène, présentant une faible différenciation cortico sinusale avec des cavités pyélo-calicielles fines. L'analyse des OGE montre des bourses vides sans visualisation de testicules ectopiques sans pouvoir identifier un appareil génital féminin.

Sur le plan thérapeutique, le patient a été mis sous une perfusion d'albumine 1g/kg/6h, oxygénothérapie et nébulisation de salbutamol. Le patient est décédé dans les 24 heures suivant son hospitalisation.

Discussion:-

Le syndrome néphrotique congénital (SNC) causé par une mutation du gène suppresseur de la tumeur de Wilms 1 (WT1) fait partie du syndrome de Denys Drash ou syndrome de Frasier.

Le syndrome néphrotique congénital (SNC) est défini comme l'apparition du syndrome néphrotique chez des patients âgés de moins de 3 mois. Une apparition plus tardive, entre 3 mois et 1 an, est définie comme un syndrome néphrotique infantile [4].

La triade classique de néphropathie, de pseudo-hermaphrodisme et de tumeur de Wilms (WT) est connue sous le nom de syndrome de Denys-Drash (DDS) (OMIM 194080) et résulte de mutations dans l'exon 8 ou 9 du gène WT1. Une pathologie similaire, décrite comme le syndrome de Frasier (FS) (OMIM 136680), est due à une mutation dans l'intron 9 du gène WT1. Le FS se caractérise par une dysgénésie gonadique et une glomérulopathie chez les femmes XY[4].

Physiopathologie :

La majorité des cas de SNC au cours des trois premiers mois de la vie sont causés par les gènes suivants : Le gène NPHS1 code pour la néphrine, responsable du SNC de type finlandais ; le gène NPHS2 code pour la podocine et

conduit à la sclérose segmentaire focale familiale. La mutation la moins fréquente est la mutation du gène WT1 causant le DDS ou le syndrome de Frasier [5].

Le gène LAMB2 est également associé au SNC et entraîne le syndrome de Pierson[5]. D'autres mutations peu fréquentes des gènes PLCE1, LMX1B (responsable du syndrome Nail-Patella) et LAMB2 ont également été décrites.

Une petite entité est attribuée à une étiologie non génétique, le SNC étant dû à la syphilis congénitale, à la toxoplasmose congénitale, à l'infection congénitale par le CMV ou à des auto-anticorps néonataux contre l'endopeptidase.

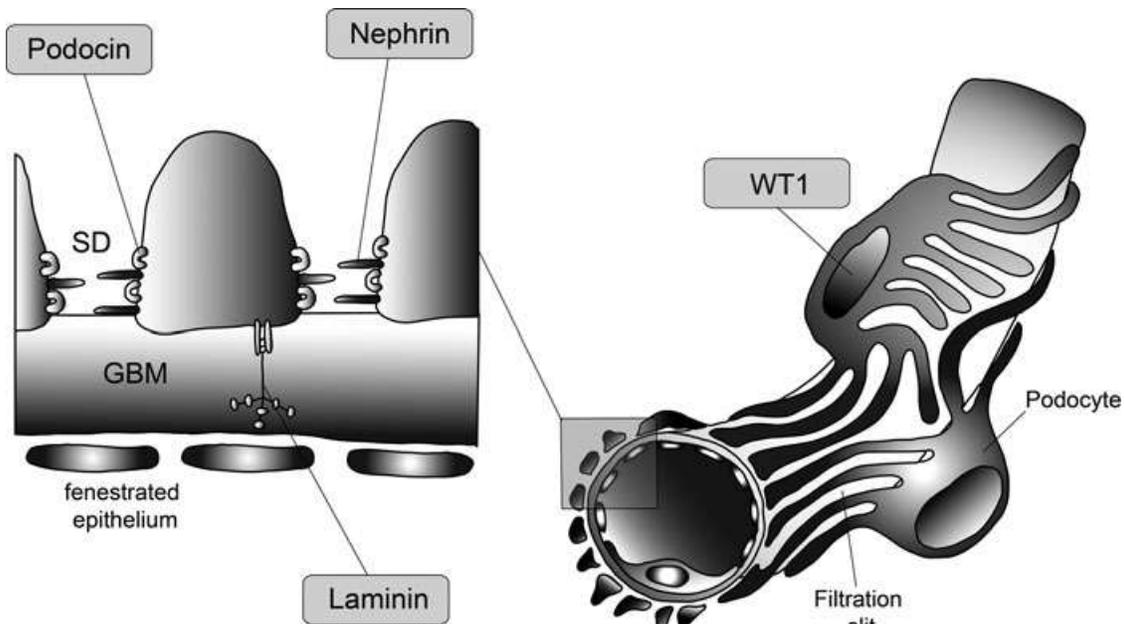


Figure 2:- Localisation des protéines responsables de la majorité des SNC [5].

La néphrine (gène NPHS1) est une protéine transmembranaire de la superfamille des immunoglobulines et interagit par sa partie C-terminale avec la podocine (gène NPHS2) toutes deux localisées dans le diaphragme de fente (SD), entre les processus podocytaires.

WT1 code pour un facteur de transcription à doigt de zinc qui joue un rôle clé dans le développement des reins et des organes génitaux.

La laminine bêta 2 (gène LAMB2) est un composant de la membrane basale glomérulaire (GBM)

Diagnostic positif :

Le syndrome de Denys Drash est caractérisé par une expression variable [6]. Des formes incomplètes du syndrome dans lesquelles l'un des composants de la triade est absente ont été décrites [7, 8].

La néphropathie est l'élément constant, et le syndrome se présente généralement comme un syndrome néphrotique corticorésistant avec une protéinurie sévère. Il se caractérise par une apparition précoce, généralement avant l'âge de 2 ans, l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale se produit en 3 ans en moyenne.

Le clinicien doit suspecter cette entité chez un enfant présentant une protéinurie et des organes génitaux ambigus [9-10].

Le pseudo-hermaphrodisme masculin consiste en la présence d'un caryotype XY avec des organes génitaux féminins ou ambigus (y compris une cryptorchidie ou un hypospadias sévère), bien que des cas de syndrome de Denys-Drash aient été décrits chez des patients présentant un caryotype 46XX [11].

Une autre caractéristique de ce syndrome est la prédisposition à développer une tumeur, qui apparaît généralement avant l'âge de 2 ans.

La tumeur de Wilms se développe normalement avant l'âge de 2 ans [12]. Néanmoins, la mutation du gène WT1 ne représente qu'une prédisposition au développement de la tumeur de Wilms, car d'autres facteurs génétiques et non génétiques sont nécessaires au développement de la tumeur [13].

La variabilité de la présentation clinique du syndrome de Denys-Drash rend sa différenciation difficile du syndrome de Frasier. Ce dernier syndrome se caractérise par un phénotype féminin ou ambigu avec un caryotype XY, un gonadoblastome et une néphropathie secondaire à une sclérose glomérulaire focale et segmentaire. Il est associé à des mutations du gène WT1 dans l'intron 9 [14, 15, 16,17].

La forme la plus courante de néphropathie chez les enfants atteints de DDS est la sclérose mésangiale diffuse (DMS)[18, 19]. La biopsie rénale est donc indispensable au diagnostic.

Cependant, quelques cas de DDS avec des changements membranoprolifératifs ont également été décrits. Les caractéristiques classiques de la MPGN au microscope optique sont l'hypercellularité mésangiale, la prolifération endocapillaire et le remodelage de la paroi capillaire.

D'autres types de lésions glomérulaires dans les DDS ont également été rapportés par Sun et al [20] et Alge et al [21].

Sun et al. ont détecté une mutation WT1 dans 20 biopsies rénales et ont constaté que 10 d'entre elles provenaient de patients atteints de DDS. Sur ces 10 biopsies rénales, l'histopathologie sous-jacente était la suivante : 3 cas de DMS, 4 cas de lésions minimales (MCD), 1 cas de glomérulosclérose segmentaire focale (FSGS) [, tandis que 2 biopsies ne présentaient qu'un épaissement de la base glomérulaire sans pathologie rénale définitive.

Alge et al. ont rapporté le cas d'un patient atteint du syndrome hémolytique et urémique dont la biopsie rénale a montré des changements de micro angiopathie thrombotique et qui, par coïncidence, présentait une mutation somatique du gène WT1.

La sclérose mésangiale diffuse est une cause rare d'insuffisance rénale terminale. Elle se présente généralement sous la forme d'un syndrome néphrotique avec une progression rapide vers l'insuffisance rénale terminale.

Traitement :

La tumeur de Wilms (WT) est l'une des tumeurs malignes intra-abdominales les plus courantes chez l'enfant, affectant 1 sur 10000 enfants en Europe occidentale [22].

Le taux de guérison global actuel de la tumeur unilatérale dépasse 80 % mais 5 à 7 % des enfants atteints présentent ou développent une tumeur dans le rein controlatéral [23].

Bien que la plupart de ces patients puissent être traité par chimiothérapie et une néphrectomie partielle, certains nécessitent une néphrectomie totale bilatérale [24].

Dans le WT, la survie sans maladie à deux ans après la chimiothérapie est généralement considérée comme une mesure du succès de la thérapie, car le risque de récurrence ultérieure est extrêmement faible. 25

Étant donné que les reins à donner sont rares et que les enfants transplantés moins d'un an après la fin de la chimiothérapie présentent une incidence élevée de récurrence, de métastases et d'infection, il semble raisonnable d'attendre au moins un an après la fin de la chimiothérapie avant d'envisager une transplantation rénale. 26,27

Les enfants atteints du syndrome de Denys-Drash (SDD) représentent moins de 1 % de l'ensemble des patients atteints de WT, et une stratégie de prise en charge spécifique est nécessaire pour eux. En raison du risque élevé de développement d'une WT dans tout tissu rénal résiduel en cas de DDS, une néphrectomie bilatérale est indiquée dès le début de l'évolution de la maladie. Ainsi, le DDS conduit inévitablement à une perte totale du tissu rénal fonctionnel au début de la vie [28,29].

Conclusion:-

Les enfants présentant une protéinurie précoce, une détérioration rapide de la fonction rénale et un phénotype féminin ou des organes génitaux ambigus, il convient de réaliser un caryotype et une analyse du gène WT1. Il est important d'établir un diagnostic différentiel correct des syndromes associés aux mutations du gène WT1 en raison de la prédisposition au développement de différents types de tumeurs.

Références:-

- [1] Denys P, Malvaux P, Van Den Berghe H, Tanghe W, Proesmans W. Association d'un syndrome anatomo-pathologique 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
- [2] Denys P, Malvaux P, Van Den Berghe H. Association of an anatomopathological syndrome of male pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, parenchymatous nephropathy and XX/XY mosaicism. Arch Fr Pediatr 1967; 24: 729-739
- [3] Neus Roca, Marina Muñoz, Alejandro Cruz, Ramon Vilalta, Enrique Lara and Gema Ariceta. Long-term outcome in a case series of Denys-Drash syndrome. Clinical Kidney Journal, 2019, 1-4 ;
- [4] Lisa Maria Hillen, Erik Jan Kamsteeg, Jeroen Schoots, Anton Tom Tiebosch, Ernst Jan Speel, Guido M. Roemen, Carine J. Peutz-Koostra & Constance T.R.M. Stumpel. Refining the Diagnosis of Congenital Nephrotic Syndrome on Long-term Stored Tissue: c.1097G>A (p.(Arg366His)) WT1 Mutation Causing Denys Drash Syndrome. <http://dx.doi.org/10.3109/15513815.2016.1139018>.
- [5] Lisa Maria Hillen, Erik Jan Kamsteeg, Jeroen Schoots, Anton Tom Tiebosch, Ernst Jan Speel, Guido M. Roemen, Carine J. Peutz-Koostra & Constance T.R.M. Stumpel (2016): Refining the Diagnosis of Congenital Nephrotic Syndrome on Long-term Stored Tissue: c.1097G>A (p.(Arg366His)) WT1 Mutation Causing Denys Drash Syndrome, Fetal and Pediatric Pathology, DOI: 10.3109/15513815.2016.1139018
- [6] Heathcote RW, Morison IM, Gubler MC, Corbett R, Reeve AE (2002) A review of the phenotypic variation due to the Denys-Drash syndrome-associated germline WT1 mutation R362X. Hum Mutat 19:462
- [7] Garcia-Torres R, Braun G, Ramon G (1992) Drash's syndrome and its variants. A report of 3 cases. Bol Med Hosp Infant Mex 49:372-379
- [8] Gallo GE, Chemes HE (1987) The association of Wilms' tumor, male pseudohermaphroditism and diffuse glomerular disease (Drash syndrome): report of eight cases with clinical and morphologic findings and review of the literature. Pediatr Pathol 7:175-189
9. Yamamoto K, Santo Y, Satomura K (2003) A case of Denys-Drash syndrome with prophylactic bilateral nephrectomy. Nippon Jinzo Gakkai Shi 45:42-46
10. Jadresic L, Leake J, Gordon I, Dillon MJ, Grant DB, Pritchard J, Risdon RA, Barratt TM (1990) Clinicopathologic review of twelve children with nephropathy, Wilms tumor, and genital abnormalities (Drash syndrome). J Pediatr 117:717-725
11. Ito S, Takata A, Hataya H, Ikeda M, Kikuchi H, Hata J, Honda M (2001) Isolated diffuse mesangial sclerosis and Wilms tumor suppressor gene. J Pediatr 138:425-427
12. Rodríguez F (2000) Disgenesias gonadales. In: Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Madrid, pp 797-818
13. Jeanpierre C, Denamur E, Henry I, Cabanis MO, Luce S, Cecille A, Elion J, Peuchmaur M, Loirat C, Niaudet P, Gubler MC, Junien C (1998) Identification of constitutional WT1 mutations, in patients with isolated diffuse mesangial sclerosis, and analysis of genotype/phenotype correlations by use of a computerized mutation database. Am J Hum Genet 62:824-833
14. McTaggart SJ, Algar E, Chow CW, Powell HR, Jones CL (2001) Clinical spectrum of Denys-Drash and Frasier syndrome. Pediatr Nephrol 16:335-339
15. Niaudet P, Gubler MC (2006) WT1 and glomerular diseases. Pediatr Nephrol 21:1653-1660
16. Rodríguez F (2000) Disgenesias gonadales. In: Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Madrid, pp 797-818

17. Barbaux S, Niaudet P, Gubler MC, Grunfeld JP, Jaubert F, Kuttann F, Fekete CN, Souleyreau-Therville N, Thibaud E, Fellous M, McElreavey K (1997) Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet* 17:467–470
18. Borel F, Barilla KC, Hamilton TB, Iskandar M, Romaniuk PJ. Effects of Denys-Drash syndrome point mutations on the DNA binding activity of the Wilms' tumor suppressor protein WT1. *Biochemistry*. 1996;35:12070–12076. doi:10.1021/bi960758o.
19. Little MH, Williamson KA, Mannens M, Kelsey A, Gosden C, Hastie ND, Heyningen V. V. Evidence that WT1 mutations in Denys-Drash syndrome patients may act in a dominant-negative fashion. *Hum Mol Genet*. 1993;2:259–264. doi:10.1093/hmg/2.3.259.
20. Sun LZ, Wang HY, Li M, Lin HR, Wu JL, Tang W, et al. Clinical and pathological features and mutational types of WT1 mutation-associated nephropathy. *Chin J Pediatr*. 2018;56:769–774.
21. Alge JL, Wenderfer SE, Hicks J, Bekheirnia MR, Schady DA, Kain JS, Braun MC. Hemolytic uremic syndrome as the presenting manifestation of WT1 mutation and Denys-Drash syndrome: a case report. *BMC Nephrol*. 2017;18:243. doi:10.1186/s12882-017-0643-1.
22. National Wilms' Tumor Study Committee. Wilms' tumor: status, 1990. *J Clin Oncol* 1991; 9: 877–88
23. Coppes MJ, de Kraker J, van Dijken PJ et al. Bilateral Wilms' tumor: long-term survival and some epidemiological features. *J Clin Oncol* 1989; 7: 310–31
24. Ritchey ML, Green DM, Thomas PRM et al. Renal failure in [14,15], a report from the National Wilms' completion of chemotherapy before considering renal Tumor Study Group. *Med Paediatr Oncol* 1996; 26: 75–80.
25. Montgomery BT, Kelalis PP, Blute ML et al. Extended; results of the National Wilms Tumor Study. *J Urol* 1991; 146: 514–518
26. Penn I. Renal transplantation for Wilms' tumor: report of 20 cases. *J Urol* 1979; 122: 793–794
27. DeMaria JE, Hardy BE, Brezinski A, Churchill BN. Renal transplantation in patients with bilateral Wilms' tumor. *J Pediatr Surg* 1979; 14: 577–579
28. Eddy AA, Mauer SM. Pseudohermaphroditism, glomerulopathy, and Wilms' tumor (Drash syndrome): frequency in end-stage renal failure. *J Pediatr* 1985; 106: 584–587
29. Jadresic L, Leake J, Gordon I et al. Clinicopathologic review of Pediatric Nephrol 1995; 9: 679–684. twelve children with nephropathy, Wilms' tumor and genital abnormalities (Drash syndrome) *J Pediatr* 1990; 117: 717–725.