

Syndrome de Denys-Drash : à propos d'une évolution clinique inhabituelle

Denys-Drash syndrome: an unusual case

KARIMI M.¹, HENNAUT E.¹, DEVALCK C.² et ISMAILI K.¹

¹Service de Néphrologie, H.U.B - Hôpital universitaire des Enfants Reine Fabiola,

²Service d'Oncologie, H.U.B - Hôpital universitaire des Enfants Reine Fabiola,
Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Introduction : Le syndrome de Denys-Drash (SDD) est causé par des mutations du gène suppresseur de la tumeur de Wilms 1 (WT1). Il se caractérise par une glomérulopathie d'évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale (vers 5 ans), des anomalies du développement génito-urinaire et un risque accru de néphroblastome. Nous rapportons le cas d'un patient présentant un SDD chez qui l'insuffisance rénale s'est déclarée à un âge plus tardif.

Matériels, méthodes et résultats : Un garçon porteur d'une cryptorchidie bilatérale est diagnostiqué d'une tumeur de Wilms à l'âge de 19 mois. Une protéinurie est apparue à l'âge de 3 ans avec une aggravation justifiant une analyse génétique à l'âge de 5 ans, révélant un variant pathogénique c.1372C>T (p.Arg458*) au sein de l'exon 9 du gène WT1, responsable d'un SDD. Chez ce patient, l'insuffisance rénale s'est développée tardivement à l'adolescence, ce qui a nécessité de l'inclure dans un programme de dialyse-transplantation.

Conclusion : Une analyse du gène WT1 doit être réalisée chez tout patient présentant une tumeur de Wilms avec protéinurie concomitante. Ce cas illustre également l'importance du suivi au long cours car l'insuffisance rénale peut apparaître plus tardivement, surtout en cas de variant pathogénique non-sens.

Rev Med Brux 2024; 45 : 532-534

Doi : 10.30637/2024.23-061

Mots-clés : Syndrome de Denys-Drash, WT1, tumeur de Wilms, syndrome néphrotique

ABSTRACT

Introduction: Denys-Drash syndrome (DDS) is caused by mutations in the Wilms tumor suppressor gene 1 (WT1). It is characterized by rapidly progressive glomerulopathy leading to end-stage renal disease before five years of age, increased risk of renal tumor and abnormalities of genitourinary development. We report the case of a patient affected with DDS who developed late-onset end-stage renal disease.

Materials, methods and results: A boy with bilateral cryptorchidism was diagnosed a Wilms tumor at the age of 19 months. Proteinuria was detected at the age of 3 years and worsened until the age of 5 years. A genetic testing revealed a c.1372C>T (p.Arg458*) heterozygous pathogenic variant within exon 9 of WT1, responsible for DDS. The patient reached end-stage renal disease at 15 years of age.

Conclusion: An analysis of WT1 gene should be performed in patients with Wilms tumor associated with proteinuria. This case also emphasizes the need for long-term monitoring of proteinuria and renal function in patients with a WT1 gene mutation.

Rev Med Brux 2024; 45: 532-534

Doi: 10.30637/2024.23-061

Keywords: Denys-Drash syndrome, WT1, Wilms tumor, nephrotic syndrome

INTRODUCTION

Le syndrome de Denys-Drash (SDD) a été décrit pour la première fois en 1967 et est dû à des mutations hétérozygotes du gène suppresseur de la tumeur de Wilms 1 (WT1)¹, localisé sur le bras court du chromosome 11 (11p13)². Il est constitué de dix exons et

code pour un facteur de transcription composé de quatre domaines en doigts de zinc (codés par les quatre derniers exons) à l'extrémité C-terminale et un domaine riche en proline et glutamine à l'extrémité N-terminale. Ce facteur de transcription régule,

surtout négativement, par liaison à l'ADN, l'expression de nombreux gènes codant pour des facteurs de transcription (*PAX2 –Paired Box 2-*, *PAX8 –Paired Box 8-*) ainsi que pour des facteurs de croissance ou leurs récepteurs (*IGF-2 –Insulin-like Growth Factor 2-*, *IGFR –Insulin-like Growth Factor Receptor-*, *TGF-β –Transforming Growth Factor β-*, ...). Il est impliqué dans le développement rénal et gonadique^{2,3}.

Le SDD se caractérise classiquement par un syndrome néphrotique cortico-résistant d'apparition précoce au cours des deux premières années de vie, évoluant vers une insuffisance rénale terminale avant l'âge de 5 ans. Les images anatomo-pathologiques montrent une sclérose mésangiale diffuse. Dans le SDD, les mutations sont situées au sein des exons 8 et 9 du gène *WT1*, prédisposant en plus du syndrome néphrotique, à des anomalies uro-génitales chez les sujets de caryotype XY (pseudohermaphrodisme masculin) et aux tumeurs de Wilms^{4,5}.

A notre connaissance, très peu de cas de SDD d'évolution lente vers l'insuffisance rénale ont été décrits⁵. Dans cet article, nous présentons l'histoire clinique d'un patient atteint du SDD chez qui l'insuffisance rénale n'est apparue qu'à l'adolescence.

CAS CLINIQUE

Une masse rénale droite compatible avec une tumeur de Wilms a été découverte fortuitement à l'âge de 19 mois chez un sujet masculin à la suite d'une échographie abdomino-pelvienne réalisée lors de la mise au point d'une cryptorchidie bilatérale. L'enfant a bénéficié d'une chimiothérapie préopératoire de 4 semaines suivie d'une néphrectomie droite à l'âge de 20 mois et d'une chimiothérapie postopératoire jusqu'à l'âge de 2 ans ½. Les deux schémas de chimiothérapie étaient à base de vincristine et d'actinomycine D. L'examen anatomo-pathologique a confirmé le diagnostic de néphroblastome de type stromal (grade intermédiaire de stade II). Au moment du diagnostic, la créatininémie était à 0,27 mg/dl et les bandelettes réactives ne montraient pas de présence de protéines dans les urines.

À l'âge de 3 ans, une orchidopexie droite est réalisée, de même qu'une exploration inguinale qui n'a pas permis de retrouver le testicule gauche. Une cœlioscopie est réalisée quelques mois plus tard et permet d'isoler un testicule intra-abdominal totalement remanié. Une orchidectomie gauche est alors réalisée. À ce moment, les bandelettes réactives ont montré pour la première fois la présence de protéines dans les urines (2+ de protéines) et la créatininémie restait normale (0,36 mg/dl).

Deux ans et demi plus tard, à l'âge de 5,5 ans, la persistance de la protéinurie a conduit à la demande d'un avis à l'équipe de néphrologie pédiatrique. La prise de sang était sans particularité (créatininémie 0,40 mg/dl). L'analyse urinaire a révélé une protéinurie glomérulaire de niveau néphrotique s'élevant à 3g/24h. Un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion a été initié dans le but de diminuer le

niveau de perte de protéines, sans réelle efficacité. Au vu des antécédents du patient, une recherche de mutation du gène *WT1* a mis en évidence le variant pathogénique non-sens c.1372C>T (p.Arg458*) au sein de l'exon 9, responsable d'un SDD.

Après 9 années de suivi sous traitement conservateur, une dégradation progressive de la fonction rénale a pu être constatée (créatinémie 1,2 mg/dl), évoluant en 18 mois vers une insuffisance rénale terminale ayant nécessité l'initiation de séances d'hémodialyse à l'âge de 15,5 ans. Vu le risque de développer une nouvelle tumeur de Wilms, une néphrectomie gauche a été réalisée deux semaines avant qu'il ne bénéficie d'une transplantation rénale au départ d'un donneur vivant.

DISCUSSION

Le SDD se définit classiquement par un syndrome néphrotique cortico-résistant d'apparition précoce au cours des deux premières années de vie, causé par des lésions de sclérose mésangiale diffuse. L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est rapide, endéans les cinq ans. Le SDD prédispose aux tumeurs de Wilms et aux anomalies uro-génitales chez les sujets ayant un caryotype 46XY, notamment un pseudohermaphrodisme masculin⁴.

Plus de 80 mutations germinales hétérozygotes ont été associées au SDD. Ce sont, pour la plupart, des mutations *de novo* faux-sens localisées au sein des exons 8 et 9. Ces mutations donnent lieu à une protéine anormale dont l'affinité pour l'ADN est réduite⁶. La néphropathie qui en résulte est généralement précoce et évolue rapidement vers l'insuffisance rénale terminale. La sévérité clinique associée à ces mutations faux-sens s'expliquerait par un effet dominant négatif de la protéine mutée : l'allèle muté perd non seulement sa fonction, mais interfère également avec la fonction de l'allèle normal⁶.

Bien que plus rares, les mutations non-sens qui induisent un codon stop prématuré sont également responsables du SDD. Le variant pathogénique c.1372C>T (p.Arg458*) décrit chez notre patient est le plus commun. Il est responsable de la synthèse d'une protéine tronquée, amputée du dernier domaine en doigt de zinc, ce qui perturbe les interactions avec l'ADN⁷⁻⁹.

Notre cas clinique a développé une tumeur de Wilms vers l'âge de 19 mois, la protéinurie (témoin de la néphropathie) est apparue vers l'âge de 3 ans et l'insuffisance rénale à l'âge de 15 ans, avec une évolution dès ce moment très rapide vers un stade terminal nécessitant un programme de dialyse-transplantation. Chez les patients souffrant d'un SDD, la transplantation rénale ne se complique pas d'une récurrence de syndrome néphrotique et le pronostic de survie du greffon est similaire à celui de la population générale de transplantés rénaux¹⁰.

Il est admis dans la littérature que les mutations non-sens, comme celle ici décrite, sont responsables de formes plus tardives de glomérulopathie par

comparaison aux mutations faux-sens^{8,9}. Par contre, elles engendrent généralement une tumeur de Wilms avant l'âge de 2 ans^{5,8,9}. Un patient présentant ce même variant pathogénique c.1372C>T (p.Arg458*) responsable du SDD, décrit par une équipe allemande, n'a pas développé de tumeur de Wilms. En outre, chez ce patient, la protéinurie et la glomérulosclérose ne

sont apparues qu'à l'âge de 20 ans¹¹. Pour les mutations faux-sens, il est difficile de prévoir le moment d'apparition d'une tumeur de Wilms. Les études de corrélation génotype/phénotype dans le SDD sont encore aujourd'hui peu précises, raison pour laquelle il est préférable d'envisager une néphrectomie bilatérale lorsqu'une transplantation rénale est prévue.

CONCLUSION

Dans la pratique clinique, il est important de rechercher des mutations du gène WT1 dans les cas de syndromes néphrotiques très précoces (congénitaux) ou cortico-résistants et également chez les jeunes patients atteints d'une tumeur de Wilms associée à une protéinurie et/ou des anomalies uro-génitales. En référence au cas décrit, l'intérêt d'un bilan génétique aurait pu être discuté dès le diagnostic de tumeur de Wilms et de cryptorchidie, permettant ainsi un dépistage, un monitoring rapproché de la protéinurie et une prise en charge précoce. L'analyse et le conseil génétique familial devraient également être proposés. Bien que la majorité des variants pathogéniques soient d'apparition *de novo*, il arrive exceptionnellement qu'un parent soit porteur hétérozygote du variant. Par ailleurs, même lorsque le variant n'est pas retrouvé chez les parents, le risque pour les frères et sœurs est supérieur à celui de la population générale, en raison d'un éventuel mosaïcisme gonadique parental⁷.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Denys P, Malvaux P, Van Den Berghe H, Tanghe W, Proesmans W. Association d'un syndrome anatomo-pathologique de pseudohermaphrodisme masculin, d'une tumeur de Wilms, d'une néphropathie parenchymateuse et d'un mosaïcisme XX/XY. Arch Fr Pediatr. 1967;24(7):729-39.
2. Call KM, Glaser T, Ito CY, Buckler AJ, Pelletier J, Haber DA, *et al.* Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. Cell. 1990;60(3):509-20.
3. Menke A L, Schedl A. WT1 and glomerular function. Semin Cell Dev Biol. 2003;14(4):233-40.
4. Niaudet P, Gubler M C. WT1 and glomerular diseases. Pediatr Nephrol. 2006;21(11):1653-60.
5. Roca N, Muñoz M, Cruz A, Vilalta R, Lara E, Ariceta G. Long-term outcome in a case series of Denys-Drash syndrome. Clin Kidney J. 2019;12(6):836-9.
6. Lehnhardt A, Karnatz C, Ahlenstiel-Grunow T, Benz K, Benz MR, Budde K, *et al.* Clinical and molecular characterization of patients with heterozygous mutations in Wilms tumor suppressor gene 1. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10:825-31.
7. Lipska-Ziętkiewicz BS. WT1 Disorder. 2020 Apr 30 [Updated 2021 Apr 29]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzava GM, *et al.*, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556455/>
8. Royer-Pokora B, Beier M, Henzler M, Alam R, Schumacher V, Weirich A, *et al.* Twenty-four new cases of WT1 germline mutations and review of the literature: genotype/phenotype correlations for Wilms tumor development. Am J Med Genet A. 2004;127A(3):249-57.
9. Chernin G, Vega-Warner V, Schoeb DS, Heeringa S, Bugsu O, Saisawat P, *et al.* Genotype/phenotype correlation in nephrotic syndrome caused by WT1 mutations. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(9):1655-62.
10. Kist-van Holthe JE, Ho PL, Stablein D, Harmon WE, Baum MA. Outcome of renal transplantation for Wilms' tumor and Denys-Drash syndrome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Pediatr Transplant. 2005;9(3):305-10.
11. Köhler B, Schumacher V, l'Allemand D, Royer-Pokora B, Grüters A. Germline Wilms tumor suppressor gene (WT1) mutation leading to isolated genital malformation without Wilms tumor or nephropathy. J Pediatr. 2001;138(3):421-4.

Travail reçu le 16 août 2023 ; accepté dans sa version définitive le 11 décembre 2023.

AUTEUR CORRESPONDANT :

E. HENNAUT
H.U.B – HUDERF
Service de Néphrologie pédiatrique
Av. J.-J. Crocq, 15 - 1020 Bruxelles
E-mail : elise.hennaut@hubruxelles.be