

Uropathies et Néphropathies dans le Syndrome de Bardet-Biedl chez l'Enfant

Tahar Gargah*, Youssef Gharbi**, Mohamed Ben Moussa**, Mohamed Rachid Lakhoua*

* Service de pédiatrie. Hôpital Charles Nicolle. Tunis.

** Service de chirurgie pédiatrique. Hôpital Habib Thameur. Tunis.

T. Gargah, Y. Gharbi, M. Ben Moussa, M. R. Lakhoua

T. Gargah, Y. Gharbi, M. Ben Moussa, M. R. Lakhoua

Uropathies et Néphropathies Dans Le Syndrome De Bardet-Biedl Chez L'enfant

Uropathies And Nephropathies In The Bardet-Biedl Syndrome In Child

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°10) : 737 - 741

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°10) : 737 - 741

RÉSUMÉ

Prérequis : Le syndrome de Bardet-Biedl est une affection autosomique récessive qui associe, de façon concomitante ou successive, une dégénérescence rétinienne, des anomalies génito-urinaires, une obésité et un retard mental souvent modéré. A ces signes "majeurs" peuvent s'ajouter certains signes dits mineurs comme un diabète sucré ou insipide, une cardiopathie ou une syndactylie. L'atteinte rénale, quasi constante, varie de l'altération modérée des fonctions tubulaires à l'insuffisance rénale chronique secondaire à une uropathie malformative et/ou une glomérulopathie.

But : Rapporter une nouvelle observation.

Méthodes : Nous rapportons une série de 6 patients porteurs du syndrome de Bardet-Biedl qui présentent une insuffisance rénale chronique.

Résultats : L'atteinte rénale consiste en une hypoplasie dysplasique kystique chez 3 patients, un reflux vésico urétéral chez 1 patient, une tubulopathie interstitielle chronique chez 1 autre, et une glomérulonéphrite post-infectieuse chez le dernier. Nous insistons sur la nécessité d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge multidisciplinaire de ces atteintes rénales pour éviter ou du moins ralentir l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, facteur de pronostic essentiel.

Conclusion : L'atteinte rénale, considérée comme un critère majeur dans la maladie de Bardet-Biedl, est un facteur de morbidité et de mortalité non négligeable.

SUMMARY

Background : The Bardet-Biedl syndrome is an autosomal recessive disease, characterised by obesity, retinal degeneration, hypogenitalism in men, polydactyly and an often moderate mental retardation. With these cardinal features, others clinical findings (secondary features) including diabetes, congenital heart defects, hypertension or syndactyly can be seen. Renal involvement is almost constant, but varies from a moderate impairment of the tubular functions to chronic renal failure caused by malformative uropathy or glomerulopathy.

Aim : Report a new cases.

Methods: We report 6 patients with Bardet-Biedel syndrome who had renal involvement.

Results: Three patients had cystic dysplasia, one patient an increased fractional sodium excretion, one other a vesico-ureteral reflux and the last patient developed end-stage renal failure following acute post streptococcal glomerulonephritis. We insist on precocious diagnosis and multidisciplinary treatment of these renal lesions, to avoid or, at least, to slow down the evolution to the terminal renal failure, essential prognosis factor.

Conclusion : Renal involvement, is considered as a major criteria predicting high morbidity and mortality during Bardet-Biedl disease

Mots-clés

Syndrome de Bardet-Biedl, néphropathies, uropathies, insuffisance rénale, traitement

Key- words

Bardet-Biedl syndrome, nephropathies, uropathies, renal failure, treatment.

لاعتلال البولي و اعتلال الكلى خلال متلازمة "باردت بيدل" عند الطفل

الباحثون : ط. قرقاج - ي. الغربي - م. بن موسى - م. ر. لخواة

تشتمل دراستنا على مرضى مصابين بمتلازمة "باردت بيدل"، ويشكون من قصور كلوي مزمن، إحدى الأعراض الخطيرة لهذه المتلازمة. تؤكد من خلال هذه الدراسة على ضرورة التشخيص المبكر والمتابعة متعددة الاختصاصات لكي نتفادى أو على الأقل نؤخر قدر المستطاع التطور نحو القصور الكلوي النهائي.

الكلمات الأساسية : متلازمة "باردت بيدل" - اعتلال كلوي - اعتلال بولي - قصور كلوي.

Le pronostic du syndrome de Bardet-Biedl (SBB) dépend essentiellement du degré de l'atteinte rénale et de l'évolution de celle-ci [1]. Les études rapportées jusqu'à présent, permettent de souligner le fait qu'un nombre non négligeable de patients évoluent vers l'insuffisance rénale terminale [2,3,4]. La nature de l'atteinte rénale est variable mais les anomalies fonctionnelles de concentration et d'acidification semblent les plus fréquentes [5]. D'autres anomalies, en particulier l'hypoplasie dysplasie rénale, le reflux vésico urétéral, et la glomérulonéphrite peuvent être retrouvés. Dix à quinze pour cent des patients décéderont d'insuffisance rénale terminale [6]. Un diagnostic pré symptomatique est impératif pour la mise en route d'un traitement médical et/ou chirurgical afin d'éviter ou du moins de retarder au maximum l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

PATIENTS ET MÉTHODES

Six dossiers de patients atteints de syndrome de Bardet-Biedl et ayant une insuffisance rénale chronique ont été colligés dans une étude rétrospective portant sur une période de 10 ans (janvier 1997- décembre 2006). Le diagnostic a été posé devant la présence d'au moins 4 signes majeurs à savoir : l'obésité, la rétinite pigmentaire, le retard d'apprentissage et l'atteinte rénale. Tous les malades avaient une insuffisance rénale chronique à un degré variable et ont eu une exploration fonctionnelle basée sur l'étude des rapports des différentes composantes urinaires. La clairance de la créatinine a été calculée selon la formule de Schwartz. Une échographie rénale a été réalisée chez tous les patients permettant d'apprécier la taille des reins et de la comparer aux courbes de référence en utilisant les abaques de Konus [7]. L'UCR a été réalisée chez 5 patients et les scintigraphies au DMSA et au DTPA chez 4 patients. L'urographie intraveineuse (UIV) n'a pas été pratiquée en raison de l'insuffisance rénale et aucun malade n'a eu d'étude génétique faute de moyens techniques.

RÉSULTATS

Seuls les patients ayant au moins 4 signes majeurs du SBB ont été retenus. Il s'agit de 3 filles et 3 garçons avec un âge moyen de 8 ans (extrêmes 4-13 ans). Quatre patients étaient

consanguins. Au moment de l'hospitalisation, il existait une insuffisance rénale, chronique chez 5 patients et aiguë chez le dernier. Les données de l'anamnèse et de l'examen physique ont mis en évidence un diabète sucré chez une patiente, une maladie asthmatique chez une autre et un micropénis chez 2 garçons, avec une ectopie testiculaire bilatérale chez l'un d'entre eux. Seul 1 patient était normotendu et l'autre, également, n'avait pas d'anomalies des extrémités (tableau I) (Voir figures 1,2 et 3).

L'insuffisance rénale a été mise en évidence au cours de la surveillance périodique chez 2 patients (observations 3 et 6) connus porteurs de la maladie mais non explorés sur le plan rénal. L'exploration échographique a révélé une réduction de la taille des 2 reins (moins 3 DS) et la présence de nombreux kystes centimétriques sans dilatation urétéropyélocalicielle. L'urétrocystographie rétrograde (UCR) était normale, sans reflux vésico urétéral (RVU) ni d'anomalies vésicales ou urétrales.

Figure 1: Hexadactylie du pied gauche



Tableau 1 : caractéristiques cliniques de nos patients.

Patients	Age (ans)	Sexe	Consanguinité	Taille (DS)	P/PM (%)	Extrémités	Autres atteintes	Tension artérielle
1	4	M	1 ^{er} degré	-2	140	Syndactylie	Micropénis	HTA
2	4	M	1 ^{er} degré	-2,5	130	Normales	-	HTA
3	9	F	1 ^{er} degré	-2,3	160	Héxadactylie	Diabète	HTA
4	10	F	-	-1,9	135	Héxadactylie	-	HTA
5	10	M	-	-3	142	Héxadactylie	Micropénis +ETB	Normale
6	13	F	2 ^{er} degré	-2,3	148	Héxadactylie	Asthme	HTA

M : masculin F : féminin P : poids PM : poids moyen ETB : ectopie testiculaire bilatérale HTA : hypertension artérielle.

Figure 2 : Aspect de rein multikystique à l'échographie



Figure 3 : Hexadactylie main droite avec aspect en "M" du metacarpe

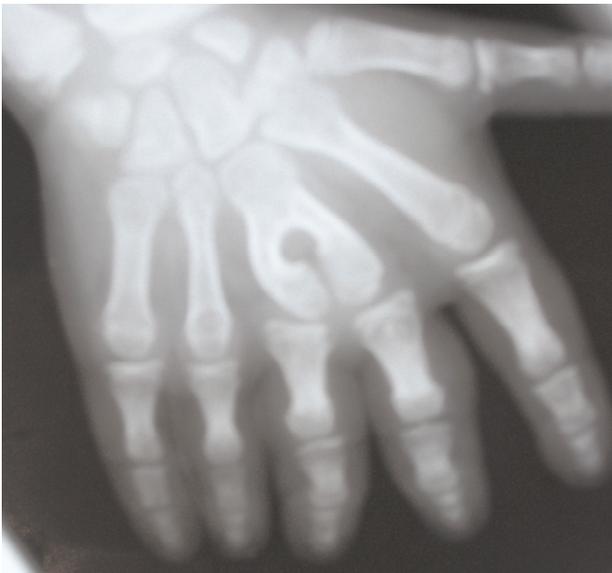


Figure 4 : Tubulopathie interstitielle chronique

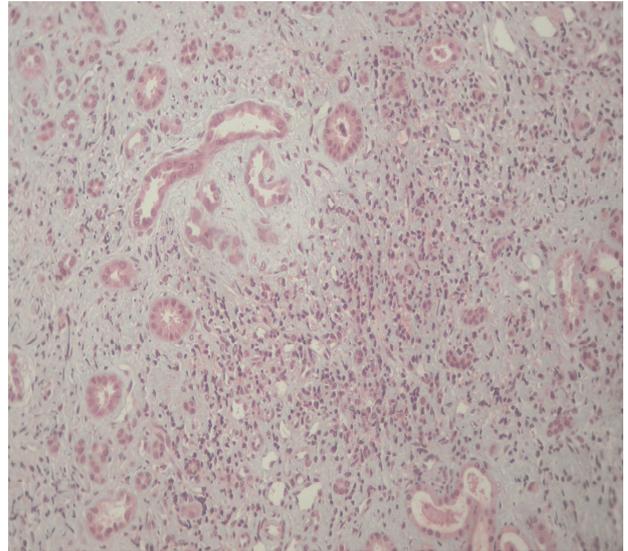
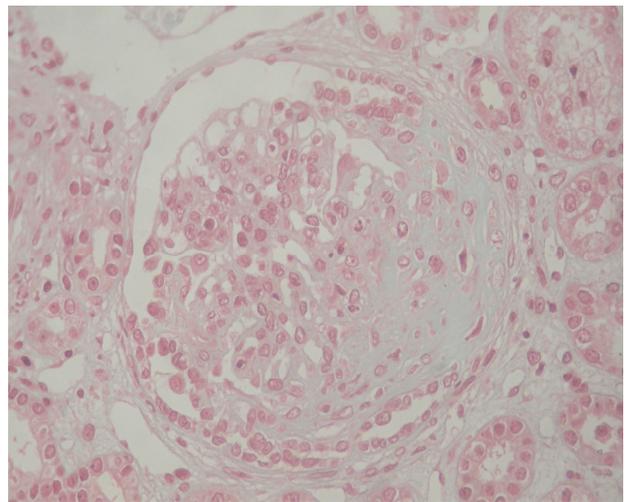


Figure 5 : Prolifération endo et exo capillaire



Le diagnostic d'hypoplasie dysplasie a été alors retenu. Chez 3 patients, l'insuffisance rénale a été constatée à la 1ère consultation en pédiatrie générale, motivée par un retard scolaire. L'enquête étiologique dans le service a retrouvé une hypoplasie dysplasie kystique bilatérale chez 1 patient (observation 4), une hypoplasie rénale secondaire à un RVU bilatéral Grade V avec cicatrices rénales à la scintigraphie DMSA (observation 1), un syndrome polyuropolydipsique en rapport avec une fuite sodique très marquée (observation 5). La ponction biopsie rénale (PBR) réalisée chez ce patient a montré un aspect de tubulopathie interstitielle chronique (figures 4 et 5). Chez ces 5 patients, la clairance de la créatinine variait de 20 à 46 ml/mn/1,73 m². Un patient (observation 2) a été transféré en urgence pour prise en charge d'une insuffisance rénale aiguë secondaire à une glomérulonéphrite aiguë (GNA) post streptococcique.

Ce diagnostic a été retenu devant la preuve de l'infection streptococcique, la baisse du complément et la prolifération extra capillaire touchant plus de 50% des glomérules examinés à la biopsie rénale. L'évolution s'est faite vers l'insuffisance rénale chronique terminale en 3 mois, malgré les corticoïdes (tableau II). Sous traitement conservateur, l'évolution s'est faite vers la stabilisation de la fonction rénale chez 3 patients (dossiers 3,5 et 6) avec un recul moyen de 5 ans. Trois patients ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale dans un délai allant de 3 mois chez le patient ayant une GNA (dossier 2) à 3 ans dans le cas du RVU (dossier 1) et celui de la dysplasie rénale kystique bilatérale (dossier 4). Un garçon, âgé de 4 ans au moment de sa prise en charge, avec une clairance de la créatinine initiale de 36 ml/mn/1,73m² et chez lequel les différentes explorations ont permis de retenir le diagnostic de

Tableau 2 : type et degré de l'atteinte rénale chez nos patients.

Patients	âge	Sexe	Atteinte rénale	Clairance initiale (ml/mn/1,73m ²)
Observation 1	4 ans	M	*Hypoplasie rénale bilatérale. *RVU bilatéral grade V *Cicatrices rénales bilatérales	36
Observation 2	6 ans	M	GNA post infectieuse + Prolifération endo et extra capillaire	-
Observation 3	9 ans	F	Hypoplasie dysplasie kystique bilatérale Glycosurie.	42
Observation 4	10 ans	F	Hypoplasie dysplasie kystique bilatérale	20
Observation 5	10 ans	M	*Méga vessie. *Reins dédifférenciés. *Diabète sodé.	55
Observation 6	13 ans	F	*Tubulopathie interstitielle chronique à la PBR. Hypoplasie dysplasie kystique bilatérale	46

RVU bilatéral grade V avec cicatrices rénales droites, a eu une transplantation rénale. L'exploration urodynamique a conclu une vessie hypo contractile avec une hypertonie sphinctérienne. L'évolution sous traitement conservateur a été marquée par la dégradation progressive de la fonction rénale et passage à l'hémodialyse (à l'âge de 7 ans). Deux ans après, il a eu une transplantation rénale à partir d'un donneur apparenté semi identique (père), avec comme protocole d'induction la prednisone, le mycophénolate mofétil les thymoglobulines puis la ciclosporine. L'évolution a été marquée par la normalisation de la fonction rénale et de la tension artérielle. L'enfant a présenté 2 épisodes d'infection urinaire, contrôlés sous traitement antibiotique, et garde un greffon de fonction satisfaisante avec un recul de 7 ans.

la fiabilité des études épidémiologiques concernant l'atteinte rénale dans ces 2 pathologies apparentées [3].

Tableau 3 : Critères diagnostiques du syndrome de Bardet-Biedl.

Critères majeurs	Critères mineurs
Rétinite pigmentaire	Retard à la parole
Obésité	Cataracte, strabisme
Polydactylie	Brachydactylie, syndactylie
Retard d'apprentissage	Diabète insipide
Hypogénitalisme	Ataxie
Anomalies rénales	Spasticité légère
	Anomalies de la dentition
	Diabète sucré
	Cardiopathie congénitale

DISCUSSION

Le syndrome de Bardet-Biedl est une maladie génétique autosomique récessive rare [8]. Sa prévalence dans les populations à faible taux de consanguinité est estimée à 1/130 000 naissances alors qu'elle serait de 1/13 000 dans les populations où celui-ci est plus élevé, comme au Koweït [9]. Il existe une grande hétérogénéité génétique, 12 gènes responsables de cette affection ayant, actuellement, été identifiés et localisés [10]. Le diagnostic de ce syndrome est essentiellement clinique et repose sur la présence d'au moins 4 critères majeurs (tableau III) ou l'association de 3 critères majeurs et 3 critères mineurs [11]. Le diagnostic prénatal par la biologie moléculaire n'est réalisable que si la mutation d'un cas index a été identifiée; ce test n'est pas effectué en pratique courante [12]. L'atteinte rénale, quasi constante, figure parmi les critères majeurs du SBB. Elle peut rester méconnue pendant plusieurs années et n'être détectée qu'au stade d'insuffisance rénale chronique si elle n'est pas recherchée par des examens complémentaires appropriés. Elle est très variable d'un sujet à l'autre en raison de l'hétérogénéité des gènes et des allèles [13]. Sa prévalence réelle est difficile à apprécier en raison de la rareté de la maladie et des critères de diagnostic qui ont varié dans le temps. La confusion entre syndrome de Bardet-Biedl et syndrome de Laurence Moon a, durant plusieurs années, limité

Le défaut de concentration et d'acidification des urines semble l'anomalie fonctionnelle la plus fréquente au cours du SBB [5]. Cette tubulopathie peut se présenter comme un véritable diabète insipide avec polyuropolydipsie mais évolue rarement vers l'insuffisance rénale terminale. Pour Linné [14], cette anomalie de concentration des urines serait en rapport avec une réponse médiocre du rein à l'ADH. Dans l'observation 5, une fuite sodique a été mise en évidence donnant une polyurie osmotique et une polydipsie secondaire. Son évolution vers l'insuffisance rénale terminale est due à une atteinte tubulo interstitielle mise en évidence à l'étude histologique rénale. Un cas d'acidose tubulaire authentique sans néphrocalcinose ou néphrolithiase a été rapportée par Harnett [2] sur une série de 30 malades. La dysplasie hypoplasie est retrouvée dans 62% des cas de la série de Beales [13]. De nombreuses autres anomalies, tant structurales que morphologiques, ont été rapportées, touchant les calices, les lobes (lobulation fœtale) ou encore la corticale (amincie) [14]. La dysplasie est souvent modérée avec réduction parenchymateuse et présence de quelques kystes. Les calices et le pyelon ne sont pas rétractés ou déformés. Les contours rénaux sont réguliers malgré la présence des kystes [15]. Dans notre série, l'hypoplasie dysplasie touche 50% des malades avec discrète réduction du calibre. La fréquence du reflux vésico urétéral, considéré comme rare au cours du syndrome de Bardet-Biedl [3], nous semble sous estimée et

impose une exploration systématique par UCR au moindre doute diagnostique. Les conséquences du RVU peuvent conduire à l'insuffisance rénale terminale, comme ce fut le cas pour l'un de nos patients, qui a eu des hémodialyses, dans un premier temps, puis une transplantation rénale. En cas de RVU avéré (ou d'une autre uropathie malformative, rare mais pouvant se voir dans ce contexte), un traitement adapté sera indiqué (pouvant associer un volet médical, un autre endoscopique et/ou chirurgical selon les indications) et permettra, s'il fait à temps, d'éviter ou du moins de ralentir l'évolution vers l'insuffisance rénale. L'association GNA post streptococcique et syndrome de Bardet-Biedl paraît fortuite comme le rapporte Matsukura [16] chez une patiente de 12 ans ayant 4 critères majeurs, décédée dans un tableau d'insuffisance cardiaque réfractaire dans les suites d'une GNA rapidement progressive. Cette association laisse envisager une prédisposition particulière de ces malades à développer une réaction immunologique vis à vis des antigènes streptococciques. L'HTA, rapportée dans près de 60% des cas par certains auteurs [6], peut être la conséquence de l'obésité ou rentrer dans le cadre de l'atteinte rénale. Cependant, certaines anomalies vasculaires comme la dysplasie, les microanévrismes et les thromboses rénales artérielles distales ont été incriminées dans sa survenue [17]. Dans notre série, 5 malades sur 6 avaient une HTA dans un contexte d'insuffisance rénale. Aucune exploration vasculaire n'a été réalisée.

L'évolution vers l'insuffisance rénale chronique est rapportée dans 30 à 60% des cas [18]. Bien qu'à l'âge adulte 5 à 10% des patients nécessitent une dialyse et/ou une transplantation, le stade terminal est rarement atteint à l'âge pédiatrique [6]. Le

fait que 3 de nos patients sur 6 aient évolué vers l'insuffisance rénale terminale s'explique par le mode de recrutement qui est biaisé, notre série ayant été colligée dans service de néphrologie pédiatrique. D'après les travaux de Collins [19], de Davarajan [20] et de Sharifian [21], la transplantation rénale n'aurait été réalisée que chez 8 enfants porteurs du syndrome de Bardet-Biedl au stade d'insuffisance rénale terminale. Notre observation serait la 9ème avec une évolution favorable sans aggravation de l'obésité ni de l'HTA. En effet, l'un des problèmes majeurs posés par la transplantation rénale dans ce cas, est l'aggravation de l'obésité secondaire à la corticothérapie avec un risque accru de diabète non insulino-dépendant et de perturbations lipidiques, source de morbidité et de mortalité à l'âge adulte [20].

CONCLUSION

L'atteinte rénale, considérée comme un critère majeur dans la maladie de Bardet-Biedl, est un facteur de morbidité et de mortalité non négligeable. Le stade d'insuffisance rénale chronique représente toujours un tournant qui conditionne le pronostic de la maladie et souligne l'importance du dépistage précoce des uropathies, dès le stade anténatal, et l'étude minutieuse fonctionnelle et morphologique de l'appareil urinaire une fois le diagnostic établi. Le pronostic vital dépend largement du degré d'altération de la fonction rénale. La transplantation rénale considérée comme traitement optimal de l'insuffisance rénale terminale est limitée par des problèmes éthiques et surtout par les risques de diabète et de l'obésité eux mêmes facteurs, non négligeables, de mortalité et de morbidité.

Références

1. Uçar B, Yakut A, Kural N, Büyüksak F, Vardareli E. Renal involvement in the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: report of 5 cases. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 31-5.
2. Hamett JD, Green JS, Cramer BC. The spectrum of renal disease in Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome. *N Engl J Med* 1988; 319: 615-18.
3. Green JS, Parfery PS, Hamett JD et al. The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321: 1002-9.
4. Ozer G, Yüksel B, Süleymanova D et al. Clinical features of Bardet-Biedl syndrome. *Acta Paediatr Jpn*. 1995; 37: 233-6
5. Bluett NH, Chanter C, Singer JD, Saxton HM. Congenital renal abnormalities in Laurence-Moon-Bardet-Biedl associated with multiple genitourinary tract anomalies. *Arch Dis Child* 1977; 52: 968-79.
6. O'Dea D, Parfery PS, Hamett JD et al. The importance of renal impairment in the natural history of Bardet-Biedl syndrome. *Am J Kidney Dis*.1996; 27: 776-83.
7. Konus OL, Özdemir A, Akkaya A et al. Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. *AJR* 1998; 171: 1693-98.
8. Katsanis NAS, Badano JL, Eichers ER et al. Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science* 2001; 293: 2256-2259.
9. Farag TI, Teebi AS. High incidence of Bardet Biedl syndrome among the Bedouin. *Clin Genet*.1989; 36: 463-4.
10. Tobin JL, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome: beyond the cilium. *Pediatr Nephrol*.2007; 22:926-36.
11. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet*.1999; 36: 437-46.
12. Karmous-Benailly H, Martinovic J, Gubler MC et al. Antenatal presentation of Bardet-Biedl syndrome may mimic Meckel syndrome. *Am J Hum Genet*.2005; 76: 493-504.
13. Beales PL, Warner AM, Hitman GA. Bardet-Biedl syndrome: a molecular and phenotypic study of 18 families. *J Med Genet* 1997; 34: 92-98.
14. Linné T, Wikstad L, Zetterström R. Renal involvement in Laurence-Moon-Biedl syndrome: functional and radiological studies. *Acta paediatr Scand* 1986; 75:240-44.
15. Okuyama A, Itatani H, Sonoda T. Angiographic finding in the kidney in the Laurence-Moon-Biedl syndrome. *Br J Urol* 1983; 55:243-44.
16. Matsukura H, Shinozaki K, Kageyama R et al. Acute poststreptococcal glomerulonephritis in a child with Bardet-Biedl syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 70.
17. Baskin E, Balkanci F, Çekirge S, Sener S, Saatçi U. Renal vascular abnormalities in Bardet-Biedl syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 787-89.
18. Hergessell O. End-stage renal disease due to Bardet-Biedl syndrome. *Nephrol Dial Transplant*.1997; 12:1773-4.
19. Collins C, Mendoza S, Griswold W, Tanney D, Lieberman E, Reznik VM. Pediatric renal transplantation in Laurence-Moon-Biedl syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:221-22.
20. DavarajanP. Obesity and genitourinary anomalies in Bardet-Biedl syndrome after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*.1995; 9: 397-8.
21. Sharifian M, Dadkhan-Chimeh, Einollahi B et al. Renal transplantation in patients with Bardet-Biedl syndrome. *Arch Iran Med* 2007; 10: 339-42.