

Diagnostic d'un syndrome d'Alport / Néphronophtise



Synthèse clinique



Garçon, 15 ans



IRT à 9 ans avec protéinurie
Greffe rénale à 10 ans (2016)



Antécédents familiaux : sœur protéinurie
à 10 ans puis IRT à 13 ans

Stratégie diagnostique



Séquençage d'exome
en première intention



Analyse Trio : Mère et Sœur

Résultats

2 variations détectées dans les gènes **COL4A5** et **NPHP3** :

GENE	VARIANT	STATUT ALLELIQUE	CLASSIFICATION
COL4A5	NM_000495.5: c.4561T>A, p.(Cys1521Ser)	Hémizygote Maternel	De signification incertaine
NPHP3	NM_153240.5: c.394-10A>G	Homozygote	Probablement pathogène

Le patient est **hémizygote pour une variation de signification incertaine, héritée de la mère dans le gène COL4A5 et homozygote pour une variation probablement pathogène, dans le gène NPHP3.**

Les variations pathogènes dans le gène **COL4A5** sont associées au **syndrome d'Alport 1, lié à l'X.**

Le diagnostic ne peut être affirmé, des explorations complémentaires sont nécessaires afin de mieux classer cette variation et donc sa pathogénicité.

Celles dans le gène **NPHP3** sont impliquées dans la **Néphronophtise 3**, le Syndrome de Meckel 7 et la Dysplasie rénale-hépatique-pancréatique 1.

Informations sur la pathologie

- **Le phénotype associé aux variations pathogènes de COL4A5 :**

Le syndrome d'Alport est la deuxième cause la plus fréquente de maladie héréditaire rénale après la polykystose rénale. L'hérédité du syndrome d'Alport est liée à l'X (OMIM#301050), autosomique récessive (OMIM# 203780), digénique (généralement avec un variant pathogène dans chacun des gènes COL4A3 et COL4A4) ou autosomique dominante (OMIM#104200, ou néphropathie de la membrane basale mince, due à des variants hétérozygotes COL4A3 ou COL4A4). Le syndrome d'Alport est une maladie héréditaire de la membrane basale dont les caractéristiques cliniques sont une hématurie microscopique persistante, une insuffisance rénale pouvant devenir terminale et souvent la présence d'antécédents familiaux d'hématurie ou d'insuffisance rénale. La perte auditive et la protéinurie non néphrotique sont également fréquentes. Des anomalies oculaires peuvent être observées. Des variants pathogènes des gènes COL4A3/4/5 ont été décrits en présence de hyalinose segmentaire et focale (HSF/FSGS), en présence d'une anomalie rénale de cause inconnue, ou d'une glomérulonéphrite à IgA, ou plus rarement de kystes rénaux (lorsque la polykystose rénale dominante a été exclue). Les variants des gènes COL4A3/4/5 affectent la structure ou la fonction de la chaîne alpha du collagène IV confirmant le diagnostic de syndrome d'Alport. Les variations les plus pathogènes sont celles substituant les glycines en position 1 des domaines de la triple hélice du collagène. Des substitutions de cystéine dans les domaines carboxy NC seraient associées à un phénotype clinique plus léger. Des preuves quant à la pathogénicité d'autres substitutions (non glycine) émergent, en particulier dans les domaines carboxy NC (PMID: 33854215).

- **Le phénotype associé aux variations pathogènes de NPHP3 :**

Des mutations homozygotes ou hétérozygotes composées dans le gène NPHP3 peuvent provoquer la néphronophthisie 3, le syndrome de Meckel 7 ou la dysplasie rénale-hépatique-pancréatique 1.

La néphronophthisie est une maladie rénale kystique autosomique récessive qui entraîne une insuffisance rénale dans l'enfance ou l'adolescence. C'est la cause génétique la plus fréquente d'insuffisance rénale chez l'enfant. La pathologie rénale de l'adolescent se caractérise par des altérations des membranes basales tubulaires, une atrophie et une dilatation tubulaires, une néphropathie tubulo-interstitielle sclérosante et le développement de kystes rénaux principalement à la jonction cortico-médullaire (Olbrich et al., 2003). La néphronophthisie peut être associée à des manifestations extrarénales, comme une fibrose hépatique, un situs inversus ou des malformations cardiaques. Comme la plupart des produits du gène de la NPHP se localisent dans le cilium ou ses structures associées, la néphronophthisie et les syndromes associés ont été appelés « ciliopathies » (résumé par Hoff et al., 2013).

Impact du séquençage d'exome

- Dans ce cas, le séquençage de l'exome, en détectant deux variations distinctes, a permis **de confirmer un diagnostic** et de mieux appréhender le cas particulier de ce patient.
- De plus, grâce à l'analyse en trio, **la sœur du patient a pu être dépistée** en parallèle et **un conseil génétique proposé à la famille.**