

# Atteintes rénales dans le syndrome de Williams et Beuren : à propos de 20 observations



*H Reumaux, A Liutkus, S Di Filippo, MP Cordier, I Canterino, M Porot, H  
Desombre, P Cochat*

*Centre de références des maladies rénales rares - Néphrogones  
Service de néphrologie pédiatrique, hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron.*

# Syndrome de Williams et Beuren (WB)

- Maladie génétique sporadique.
- 1/20 000 naissances, sex-ratio à 1.
- Retard psychomoteur, dysmorphie faciale, anomalies cardio-vasculaires.
- **Diagnostic génétique:**  
microdéletion région 7q11.23 contenant le gène de l'élastine, étudiée en FISH.
- Atteinte rénale peu décrite dans la littérature.

# rappel physiopathologique: atteinte vasculaire dans WB

- Mutation de novo: microdéletion région 7q11.23
- **Gène de l'élastine** porté par cette région associé à une dizaine d'autres gènes.  
⇒ un syndrome des gènes contigus.
- Hémizygotie du gène de l'élastine: responsable de l'atteinte vasculaire de la maladie.  
⇒ l'élastine: rôle dans la morphogénèse de la paroi vasculaire (artères gros et moyens calibres).

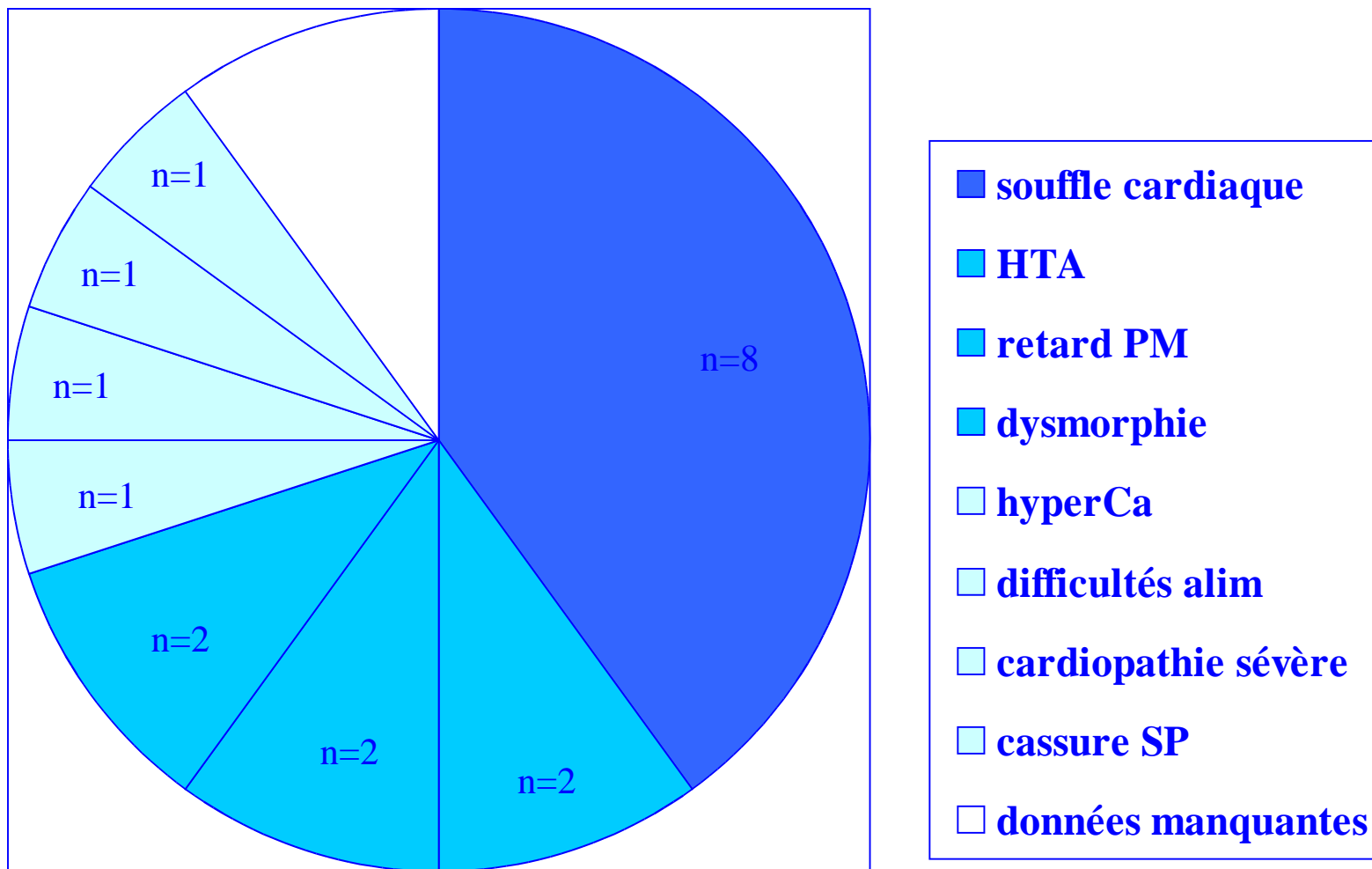
# Méthodes

- Etude rétrospective monocentrique, 01/1997 à 01/2007
- N= 20 enfants
- Critère d'inclusion: confirmation génétique du WB: microdélétion 7q11.23 par FISH
- Bilan initial en consultation multi-disciplinaire,
  - *Suivi clinique*: PA (3 mesures min.), ophtalmologique, odontologique, ORL, neuro-psychologique.
  - *Suivi paraclinique* : écho cardiaque, échographie-doppler rénale et abdominale, créatininémie, calcémie, phosphorémie, calciurie/créatininurie.

# Résultats

- population: **sex ratio=1.5**
- **âge médian au diagnostic de 1,6 an** [1-10 ans]
- diagnostic génétique confirmé pour n=20
- **âge médian en fin de suivi est 7,5 ans** [0,6-30 ans]
- signe d'appel prédominant: **souffle cardiaque** perçu à l'auscultation dans 40% des cas

# Signes cliniques ayant conduit au diagnostic



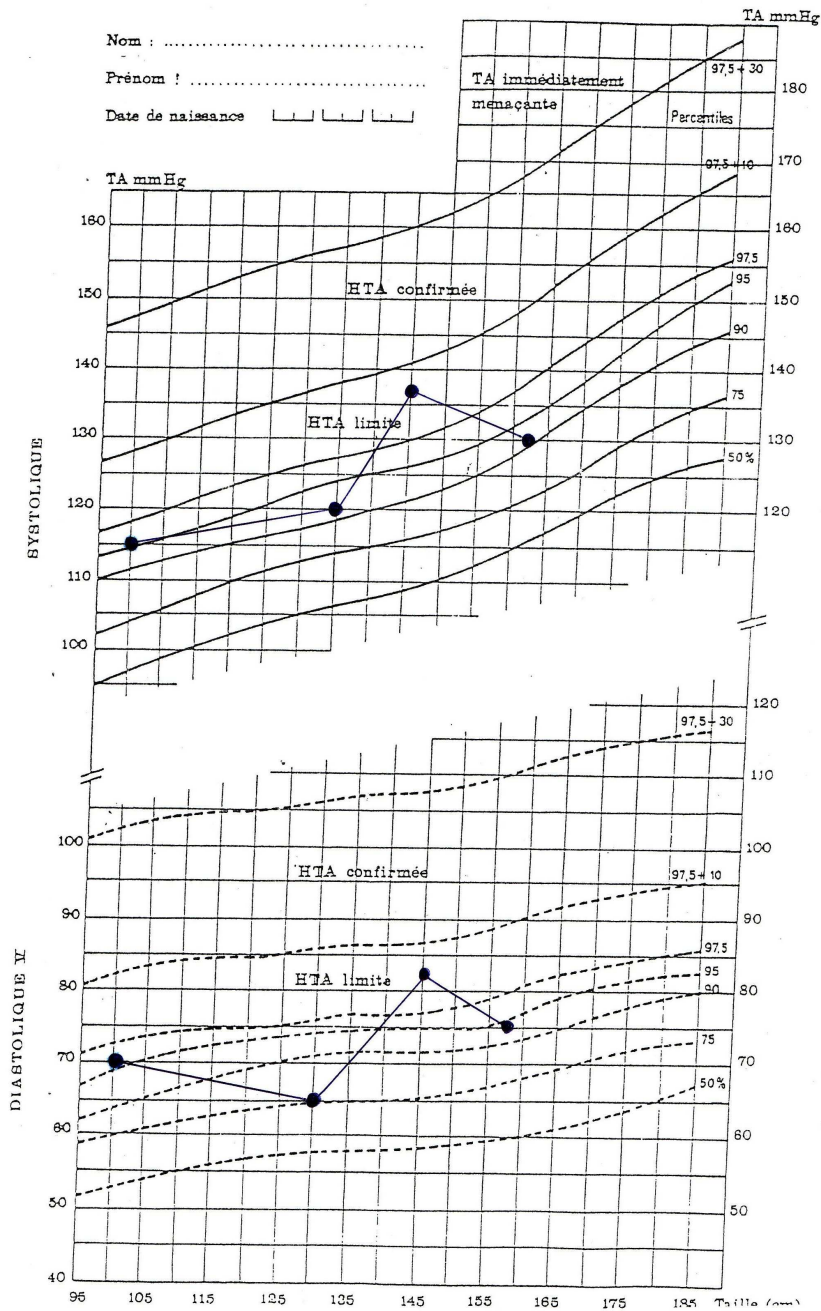
# Résultats: anomalies rénales

- N= 6, âge médian au diagnostic = 1,6 an
- **sténose para-ostiale des artères rénales** inscrite dans une pathologie vasculaire étendue
- **rein hypoplasique** gauche avec **RVU** bilatéral de grade III
- **hydronéphrose** droite
  - ✓ Ces 3 cas d'anomalie rénale: associées à une atteinte cardiaque et une HTA
- 2 cas d'**hypercalcémie** dont 1 compliqué de néphrocalcinose
- **IRC**

# Résultats: HTA et PA « limite »

- N=5
- 2 cas de PA limite avec un bilan paraclinique N (holter TA, échographie cardiaque et vasculaire)  
⇒ pas de traitement instauré
- 3 cas d'HTA avérée par le holter TA /24h  
⇒ traitement par IEC ou Inhibiteur Ca





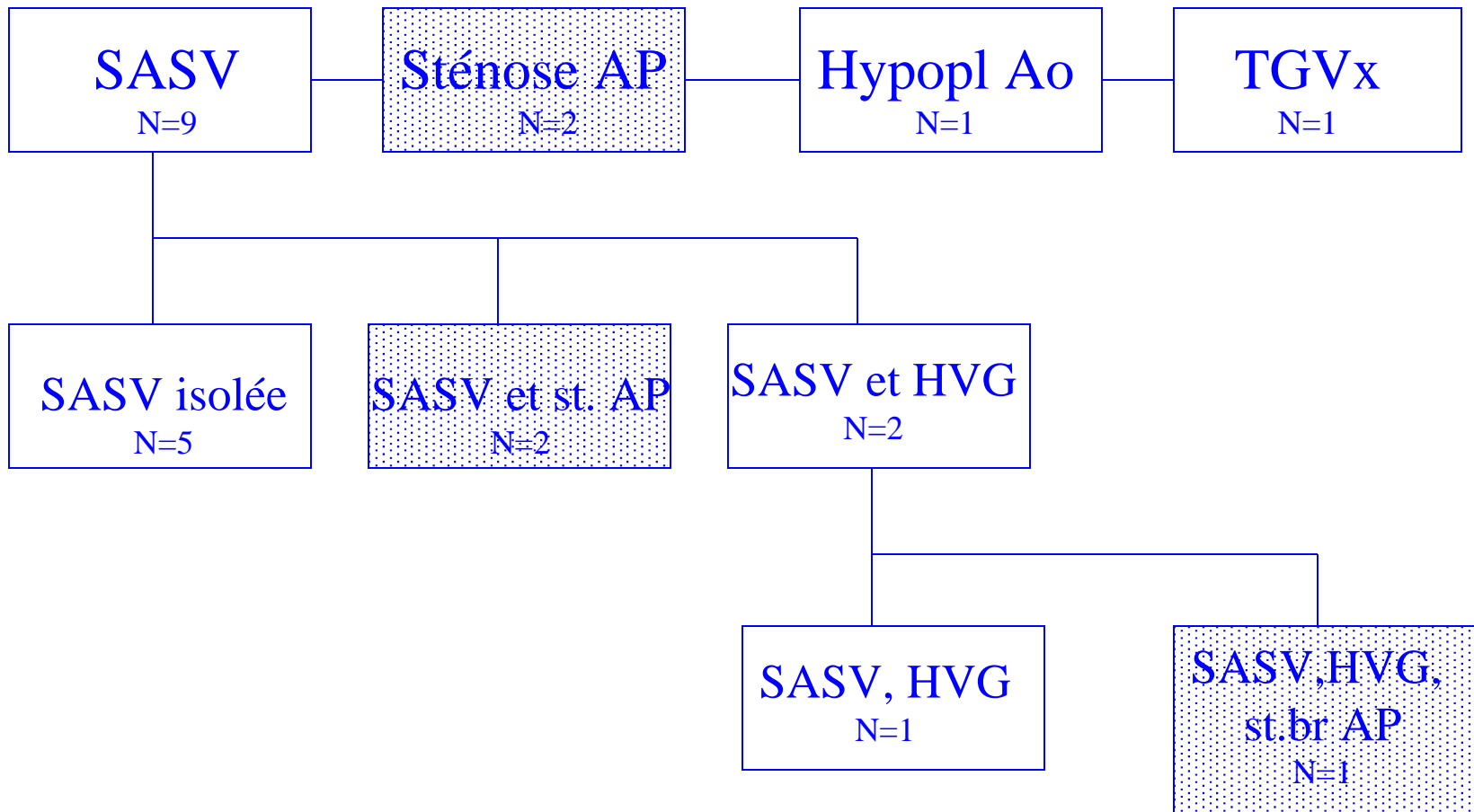
Album d'après: J.L. ANDRE, J.P. DESCHAMPS, R. GUEGUEN, CENTRE DE MEDECINE PREVENTIVE - Ave des Doyen PARISCOT 54 500 Vandœuvre-lès-Nancy  
 Dépot légal: 3<sup>e</sup> trimestre 1980 - N° 14 609 W

## Définition PA limite

- PAS et PAD > 97,5<sup>ie</sup> percentile +10
- Suivi PA corrélée à la taille

# Résultats: anomalies cardiovasculaires

- N=13, âge médian au diagnostic: 1 an
- Sténose aortique supra-valvulaire (SASV) dans 69% des atteintes cardiaques
- Sténose de l'AP et/ou des branches de l'AP, 38%
- Hypoplasie étendue de l'aorte abdominale, 7%
- Malformation cardiaque sévère (TGV), 7%



# Atteinte rénale dans WB:

30% des cas de cette série, articulée en 3 axes

- 2) Hypercalcémie idiopathique
- 4) Anomalies rénales morphologique et fonctionnelle
- 6) Anomalie rénale d'origine réno-vasculaire

# 1) Hypercalcémie idiopathique infantile

- Hypercalcémie  $\pm$  hypercalciurie transitoires dans la 1<sup>ère</sup> année de vie
- Évolution favorable avec une normalisation de la calcémie à 18-24 mois.
- Parfois compliquée de néphrocalcinose

## Dans cette série:

- ✓ Un cas d' **hypercalcémie** majeure à 3,87mmol/L (7 mois)  
Ca/créat urinaire=3,8
- ✓ Néphrocalcinose bilatérale initiale à l'échographie,  
d'évolution favorable sur 10 mois de suivi.
- ✓ DFG (formule de Schwartz) normal
- ✓ Traitement initial: perfusion d'Arédia®, régime lait  
pauvre en Ca.

Cagle AP, Waguespack SG, Buckingham BA, Shankar RR, Dimeglio LA. Severe infantile hypercalcemia associated with Williams syndrome successfully treated with intravenously administered pamidronate. Pediatrics 2004;114(4):1091-5.

# 1) Anomalies rénales morphologique et fonctionnelle

- Variées et non-spécifiques
- Absence de lien entre gènes du développement rénal et la microdéletion 7q11.23
  - ✓ Dans cette série, un cas d'**hydronéphrose** droite traitée chirurgicalement à 2 ans, et un d'**atrophie rénale** gauche avec **reflux vésico-rénal** de grade III découvert à 7 mois.
  - ✓ Il n'est pas relevé de troubles mictionnels et d'infections urinaires récidivants.

# 1) Anomalie réno-vasculaire

- Atteinte vasculaire secondaire à l'épaississement intima-média de l'artère rénale

- ✓ un cas de **sténose para-ostiale bilatérale de l'artère rénale** diagnostiquée à 10 ans.

Ce cas est inscrit dans une anomalie vasculaire diffuse de l'aorte abdominale.

Rose C, Wessel A, Pankau R, Partsch CJ, Bursch J. Anomalies of the abdominal aorta in Williams-Beuren syndrome--another cause of arterial hypertension. Eur J Pediatr 2001;160(11):655-8.



# HTA et sa physiopathologie?

## Interface dans WB

### Haplo-insuffisance de l'élastine dans WB:

- Maladie artérielle obstructive par prolifération de  $\phi$  musculaires lisses sous-endothéliales.
- **Élastine: rôle structural ET développemental** dans la paroi vasculaire (a. moy et gros calibre).
- Propriétés mécaniques de la paroi vasculaire dans WB: objet d'études dans la littérature.

Li DY, Brooke B, Davis EC, Mecham RP, Sorensen LK, Boak BB, et al. Elastin is an essential determinant of arterial morphogenesis. Nature 1998;393(6682):276-80.

# Hémizygotie de l'élastine

- Rôle: **atteinte réno-vasculaire** (ép. intima-média)
- Rôle: **HTA** (anomalie de la paroi des vaisseaux ?)
  - ⇒ mécanisme mal élucidé
  - ⇒ enjeu thérapeutique majeur ?
- Essai thérapeutique français par Minoxidil en cours visant à restaurer de la quantité de l'élastine

# Conclusion

- Atteinte rénale dans WB: fréquente et variée.
- Intérêt du dépistage des atteintes rénales est lié à l'HTA corollaire indissociable .
- **L'HTA marque le pronostic** de la maladie.
- Traitement de l'HTA: symptomatique et curatif ?