

Problèmes de reins

Olivier Lidove

Médecine Interne

Hôpital Bichat, Paris

Centre de référence maladies Lysosomales

Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 18 Mars 2011

Conflits d'intérêts

- Shire HGT

- Actelion

- Genzyme

Introduction

- Cl créatinine normale = 120 ml/min
 - 140-âge (réduction néphronique)
- PBR : analyse de l'ensemble des structures
 - Tubes
 - Interstitium
 - Vaisseaux
 - Glomérules
- Cas cliniques (démarche diagnostique)

Hypokaliémies



Physiologie K⁺

- K⁺ : à 98% intra-cellulaire
- Excrétion K⁺
 - 95% rein
 - 5% colon
- C'est le tube contourné distal qui sécrète le potassium et qui régule l'excrétion urinaire du K⁺
- Apports : environ 100 mmol/24h
(1g = 13.4 mmol)

Hypokaliémie (1)

- Mme K, 50 ans, se présente aux urgences pour palpitations
- Elle fait un malaise
- PA 70/40 mmHg
- $K^+ = 1.5 \text{ mmol/l}$
- Urgence +++ , ECG, Réanimation

Hypokaliémie (2)

- **Médicaments (Interrogatoire +++)**
- Diurétiques thiazidiques ou de l'anse
- Laxatifs
- Sels de platine (hypomagnésémie associée)
- Acétazolamide (Diamox)
- ...
- Le malade dit ne rien prendre, doser parfois

Hypokaliémie (3)

- Mr B..., 30 ans
- Urgences le lundi matin, paraparésie
- Un foulard autour du cou...
- $K^+ = 2.2 \text{ mmol/l}$
- Marche normale après recharge IV en potassium
- Diagnostic ?

Hypokaliémie (3)

- Paraparésie révélant une **paralysie périodique hypokaliémique** – maladie de Basedow
- Exemple d'hypokaliémie de transfert
- **Il existe des formes génétiques de PPH** (sujets asiatiques ++)

Hypokaliémies de transfert

- Insuline (sucre, exercice physique)
- Bêta 2 mimétiques
- Aldostérone
- Alcalose
- Hormones thyroïdiennes
- Grands brûlés
- Hypersudation

Hypokaliémie et HTA (4)

- HTA traitée décompensée ou HTA de novo
 - Observance des traitements ?
 - Toxiques ?
 - État vasculaire ?
- Dosages rénine et aldostérone

Hypokaliémie et HTA (4)

- HTA traitée décompensée ou HTA de novo
 - Observance des traitements ?
 - Toxiques ?
 - État vasculaire ?
- Dosages rénine et aldostérone
 - Sous inhibiteur calcique :
 - Rénine et aldostérone basses : diagnostic ?

Hypokaliémie (5)

- Mr Y, ..., 45 ans
- Fatigue, bilan, $K^+ = 2.8 \text{ mmol/l}$
- Pas de médicament, pas de diarrhée, pas d'HTA
- Dosages : Mg diminué, hypocalciurie
- Normale de la calciurie ?

Diagnostic ?



Syndrome de Gitelman

- Tubulopathie autosomique récessive
- Idem syndrome de Bartter (enfants)
- Ressemble à une prise chronique de thiazidiques
- Hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalciurie, alcalose
- Rénine et aldostérone élevées (TA basse)

Syndrome de Gitelman

■ Patients peu symptomatiques

ou

■ Patients avec :

- Arythmies
- Faiblesse musculaire
- Fatigue
- Altération de la qualité de vie

Graziani G, et al. Q J Med 2010;103:741-48.

Syndrome de Gitelman

■ Traitement

- Chlorure de K^+ (500 Meq/j) – tolérance
- Amiloride ou spironolactone
- Chlorure de Mg^{2+} (4-5 mg/kg/j) – tolérance

■ Eviter efforts physiques (compétition)

- Perte K^+ , Mg^{2+} dans la sueur

Epilogue cas 1

- Mme K, 50 ans, se présente aux urgences pour palpitations
- Elle fait un malaise
- PA 70/40 mmHg
- $K^+ = 1.5 \text{ mmol/l}$
- Hypomagnésémie, hypocalciurie
- **Diagnostic ?**

Epilogue cas 1

- Mme K, 50 ans, se présente aux urgences pour palpitations
- Elle fait un malaise
- PA 70/40 mmHg
- $K^+ = 1.5 \text{ mmol/l}$
- Hypomagnésémie, hypocalciurie
- Diagnostic : **thiazidiques dans les urines**



Kystes intra-rénaux



Kystes

- Kyste unique
- Mulikystose ou polykystose

Kyste unique



Généralités

Que faire devant une image kystique rénale?

- . Rien**
- . Surveillance**
- . Chirurgie**

Classification de BOSNIAK

Référence actuelle pour évaluer une lésion kystique par scanner

4 types de lésions kystiques : I, II, III, IV

Intérêt du sous type appelé « II F »

Adaptation récente de cette classification à l'IRM

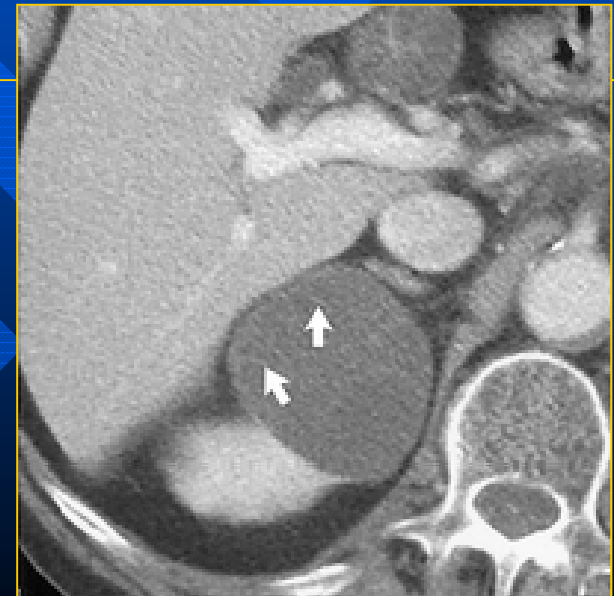
KYSTE DE TYPE I

- . **Bénin**
- . Pas de parois visibles en TDM
- . Pas de cloison, pas de calcifications, pas de composants tissulaires
- . Pas de rehaussement après injection



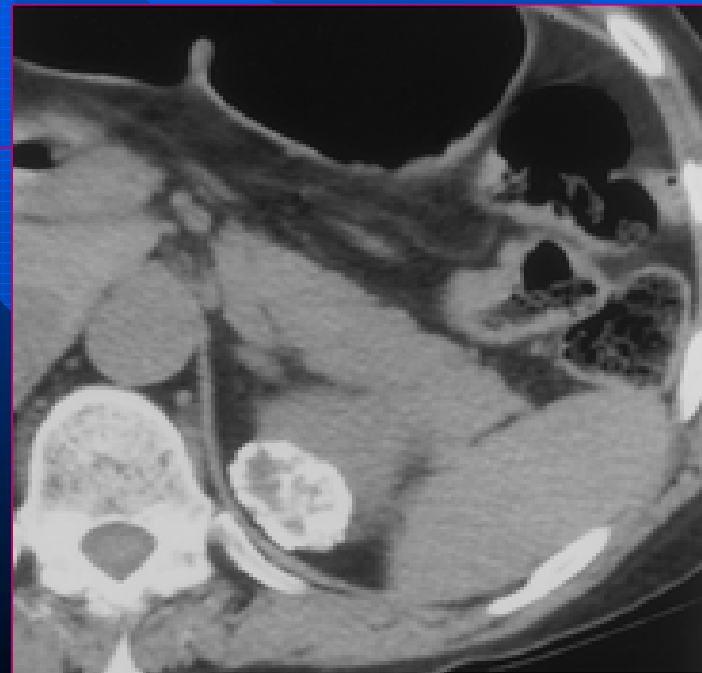
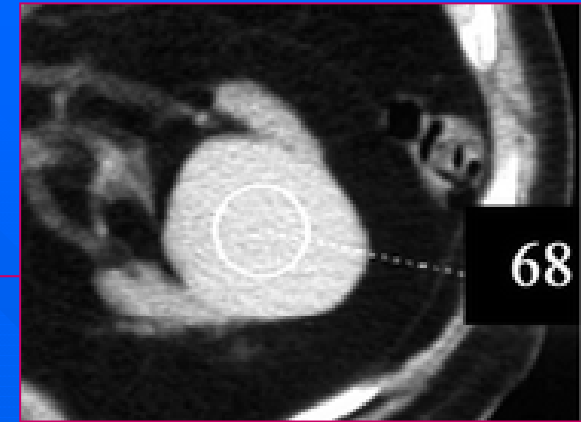
KYSTE DE TYPE II

- . **Bénin**
- . Septa fins, peu nombreux (<3) (cheveux)
- . Fines calcifications pariétales ou septales
- . Petite calcification plus épaisse possible
- . Rehaussement septal ou pariétal après injection non mesurable
- . Englobe toute lésion kystique hyperdense < 3 cm de diamètre



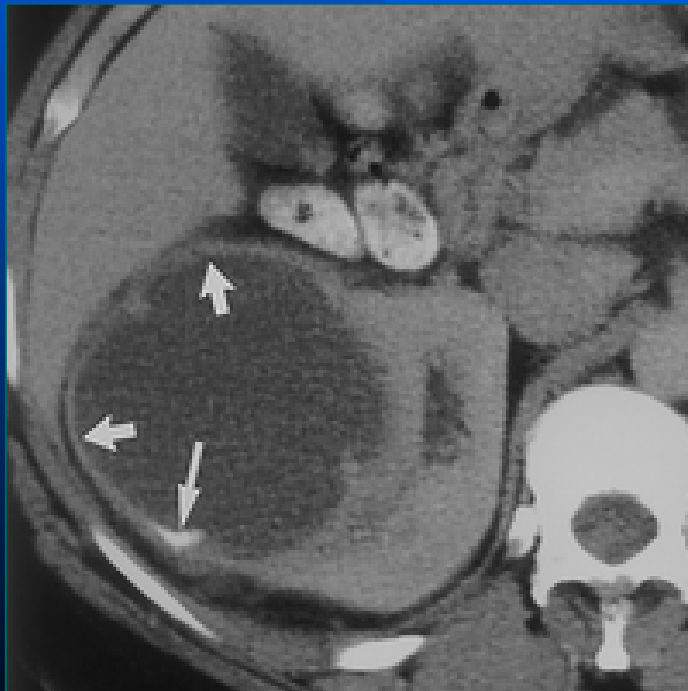
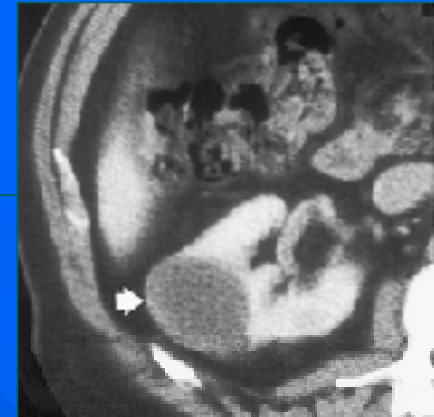
KYSTE DE TYPE II F

- . F pour 'Follow'
- . Nombreux septa (>3)
- . Parois ou septa pouvant être discrètement épaissis
- . Calcifications nodulaires, épaisses (septa, parois)
- . Rehaussement après injection non mesurable, sans composante tissulaire
- . Kyste hyperdense > 3 cm



KYSTE DE TYPE III

- . Lésions **bénignes ou malignes**
- . Imagerie non décisive
- . Parois et/ou septa épais, irréguliers
- . Rehaussement vasculaire après injection mesurable sans composante tissulaire



KYSTE DE TYPE IV



- **Tumeur maligne**

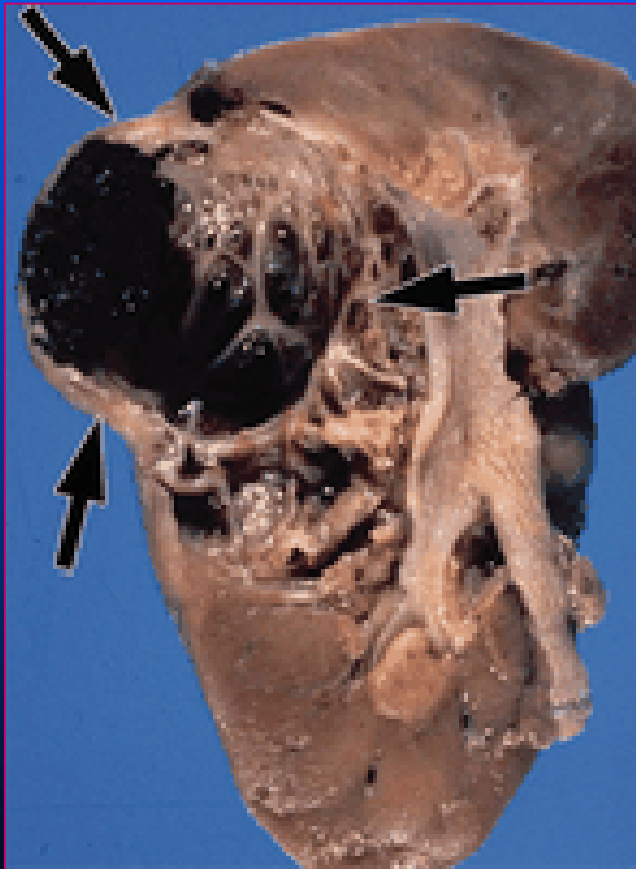
- Composante tissulaire rehaussée après injection, adjacente mais indépendante des septa ou parois



Indications thérapeutiques

. Type I et II: PAS DE SURVEILLANCE

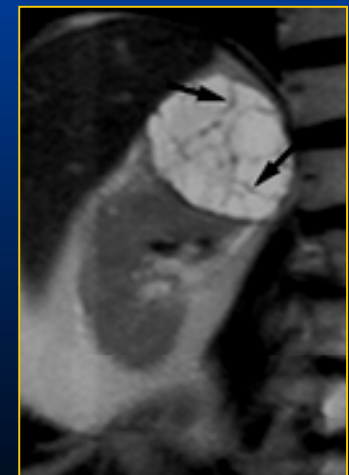
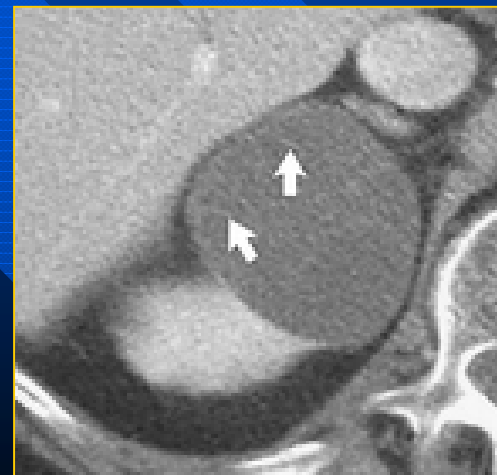
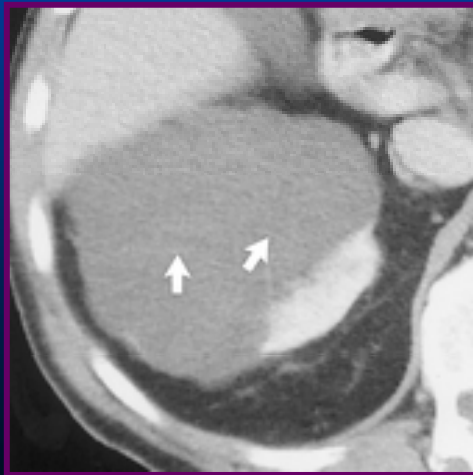
. Type III et IV: CHIRURGIE



Type II F = FOLLOW !!!

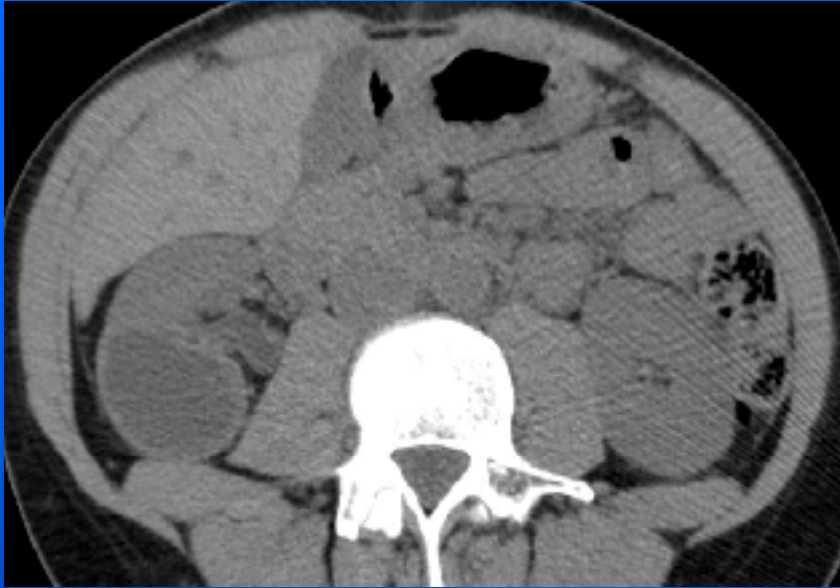
La classification de Bosniak adaptée à l'IRM

- . L'IRM montre avec plus de précision le nombre et l'aspect des septa et des parois (épaississements, irrégularités):
Elle peut donc **surclasser une lésion déjà décrite par le scanner**
- . Type I → Type II ou Type II → Type II F

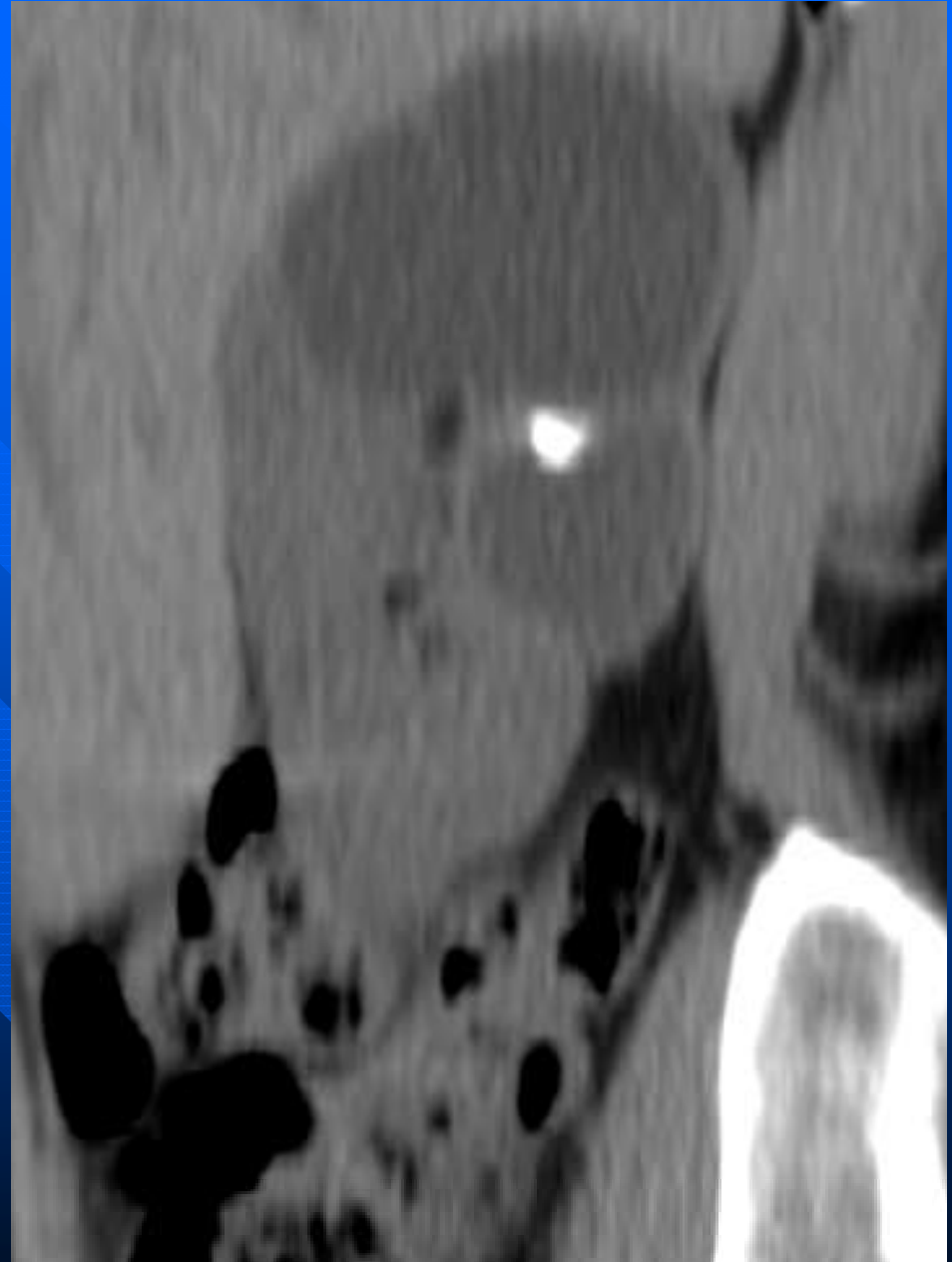


Diagnostic différentiel

- Diverticules
- Tuberculose
- Kyste hydatique
- ...



**Hydrocalicose et
atteinte pyélique
tuberculeuses**



**Kyste hydatique associé à un
calcul coralliforme enclavé
dans la jonction pyélo-urétérale**



Multikystose ou polykystose



Ce qui n'est pas une polykystose

- Arbre généalogique
- Diabète ?
- Signes extra-rénaux ?
 - Peau ?
 - Poumon ?
 - Cancer ?
 - Neurologie ?
 - Arguments pour une phacomatose ?

Exemple 1

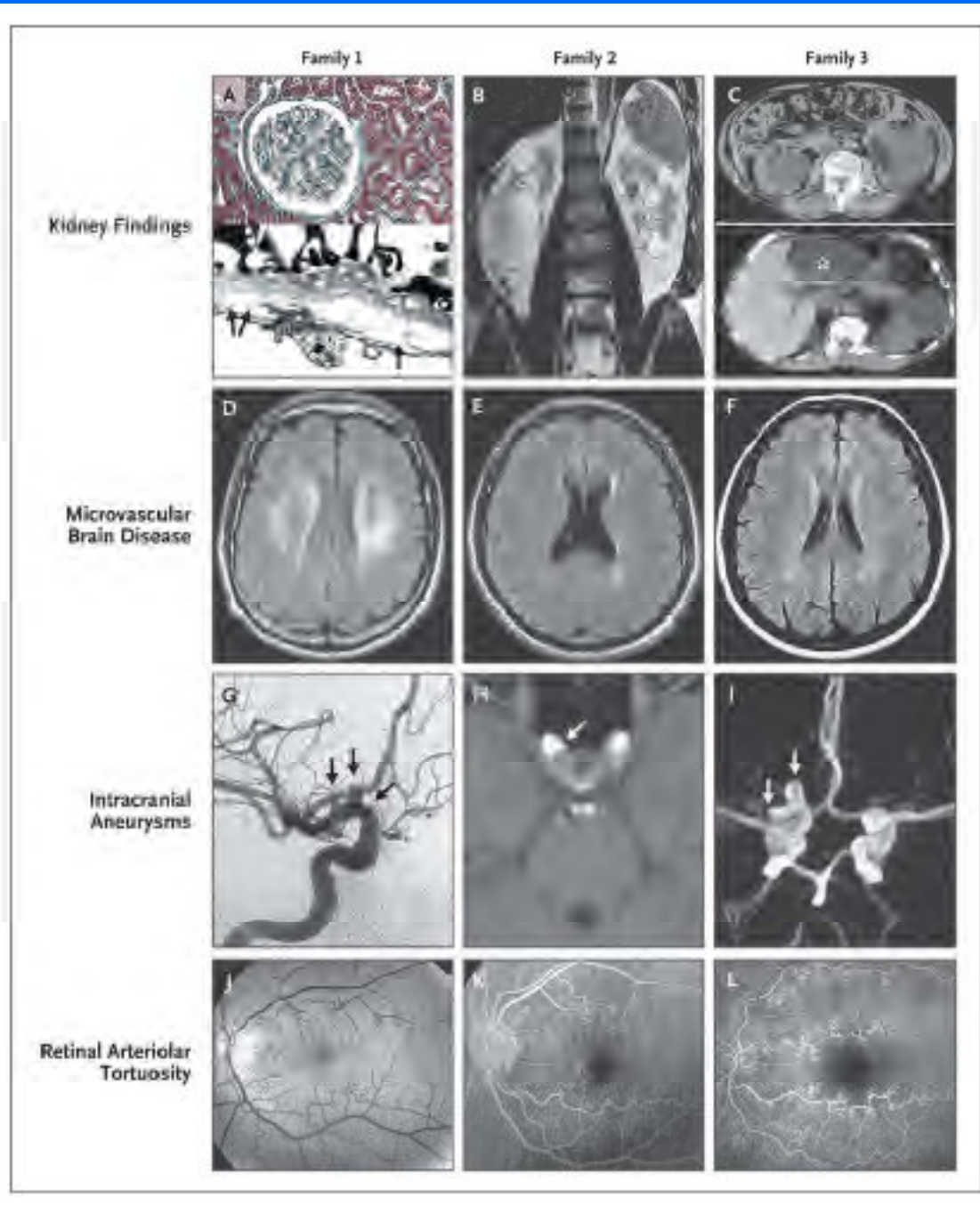
- Kystes dans reins
- Diabète type II à 35 ans
- Malformations urinaires
- Insuffisance pancréatique exocrine
- Diagnostic ?

Exemple 1

- Kystes dans reins
 - Diabète type II à 35 ans
 - Malformations urinaires
 - Insuffisance pancréatique exocrine
-
- Diabète MODY 5
 - Mutations TCF2 – gène qui code pour HNF1 β

Exemple 2

- Kystes
- Angiopathie
- Anévrismes
- Crampes
- Diagnostic ?



*Plaisier E, et al.
N Engl J Med 2007.*

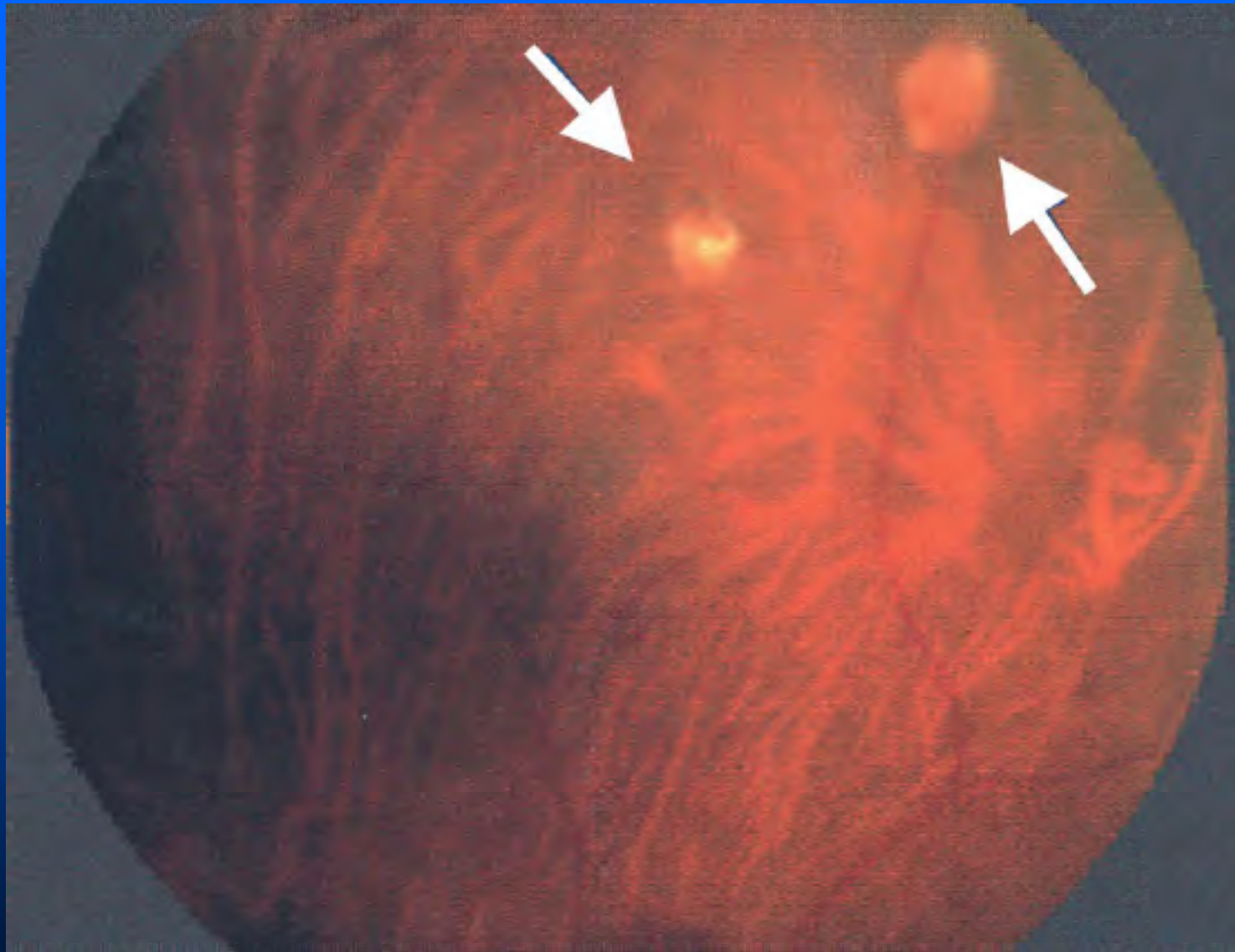
Exemple 2

- Kystes
 - Angiopathie
 - Anévrismes
 - Crampes
-
- **HANAC = Hereditary Angiopathy, Nephropathy, Aneurysms, and Muscle Cramps (AD)**

Exemple 3

- Kystes
- Masse surrénalienne
- Anomalies ophtalmologiques
- Kystes pancréatiques
- Diagnostic ?

Ophthalmoscopic findings in retinal hemangioblastoma.

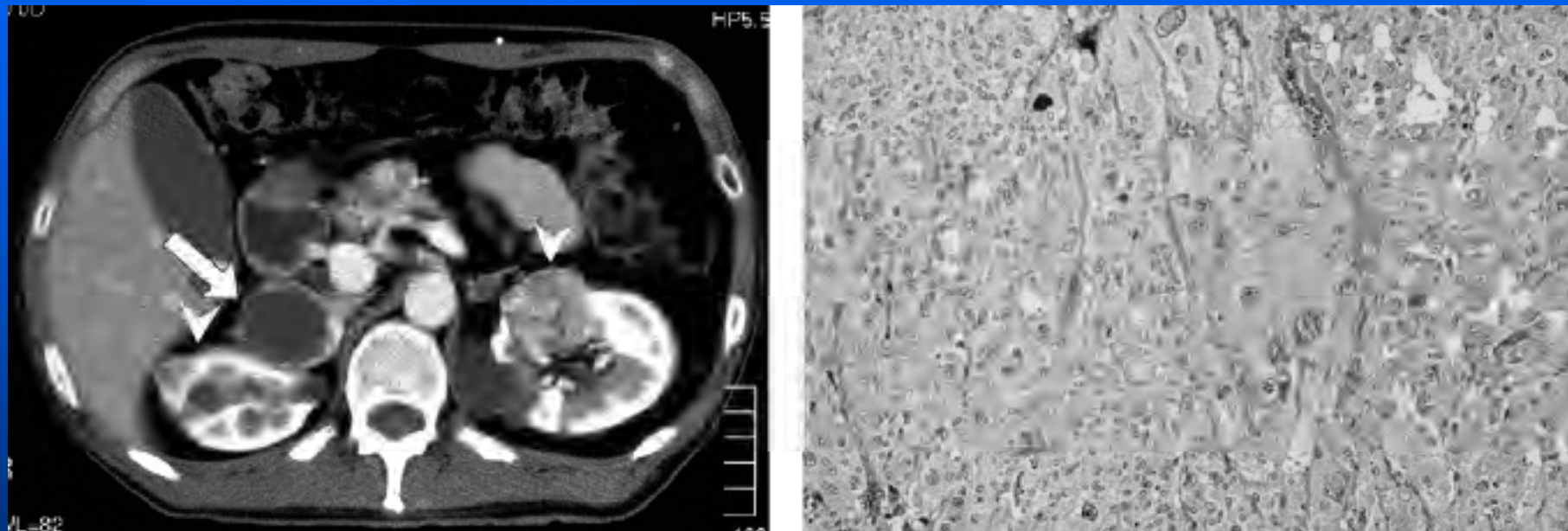


Shuin T et al. Jpn. J. Clin. Oncol. 2006;36:337-343

© 2006 Foundation for Promotion of Cancer Research

Japanese Journal of
Clinical Oncology

Pheochromocytoma in CT scan and its pathological specimen.



Japanese Journal of
Clinical Oncology

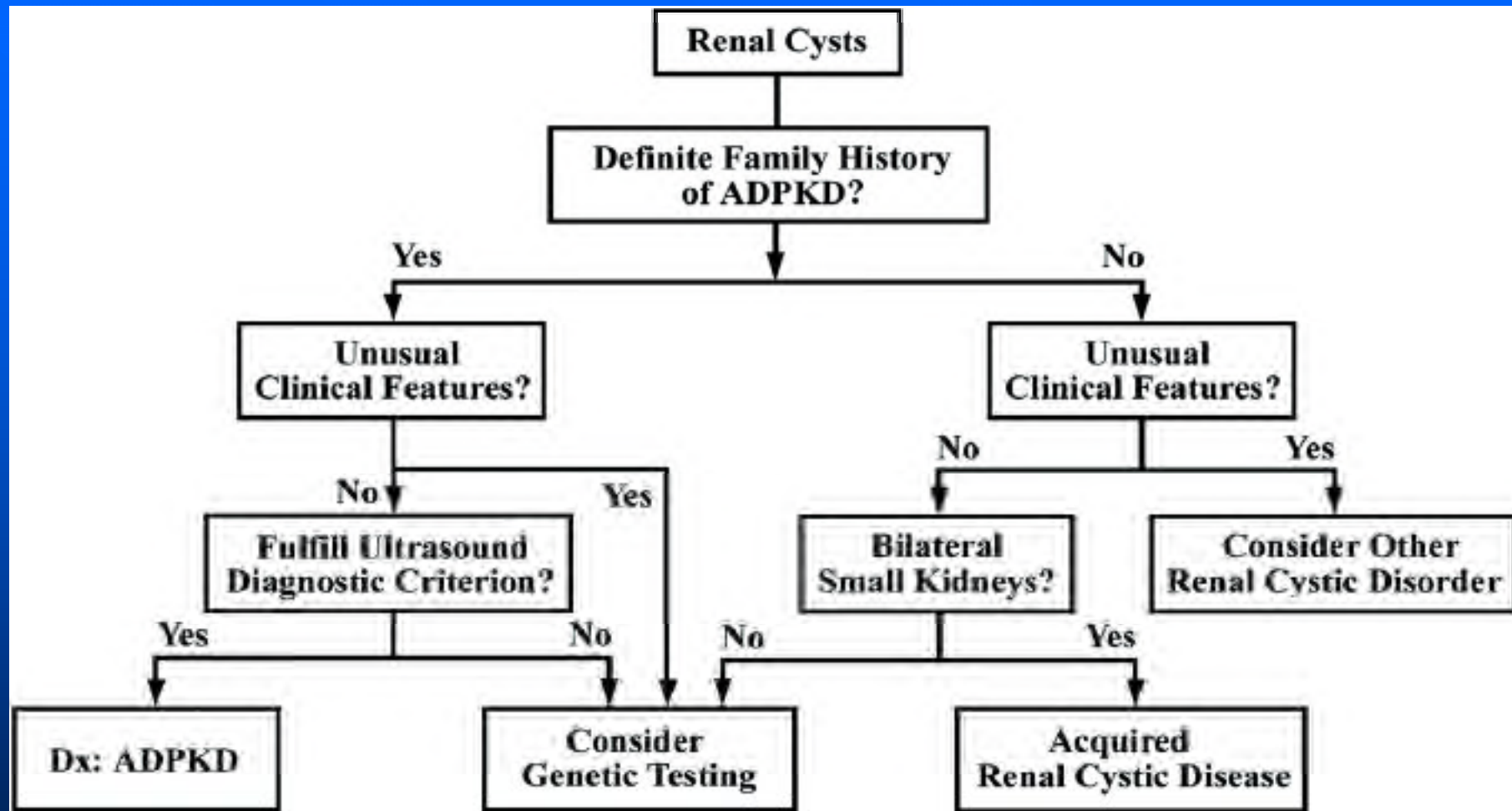
Shuin T et al. Jpn. J. Clin. Oncol. 2006;36:337-343

© 2006 Foundation for Promotion of Cancer Research

Exemple 3

- Kystes
 - Masse surrénalienne
 - Anomalies ophtalmologiques
 - Kystes pancréatiques
-
- **Diagnostic : Von Hippel Lindau (AD)**
-
- **Gène VHL impliqué dans cancers sporadiques du rein**

Diagnostic algorithm for ADPKD



Polykystoses rénales (AD)

- Plus fréquente des maladies monogéniques potentiellement létale
- Prévalence 1/400 à 1/1000
- 7 à 8% des mises en hémodialyse

PKD1 vs PKD2

■ PKD1

■ 85%

■ Chr 16

■ Beaucoup de petits kystes (gros reins)

■ Dialyse : 54 ans

■ PKD2

■ 15%

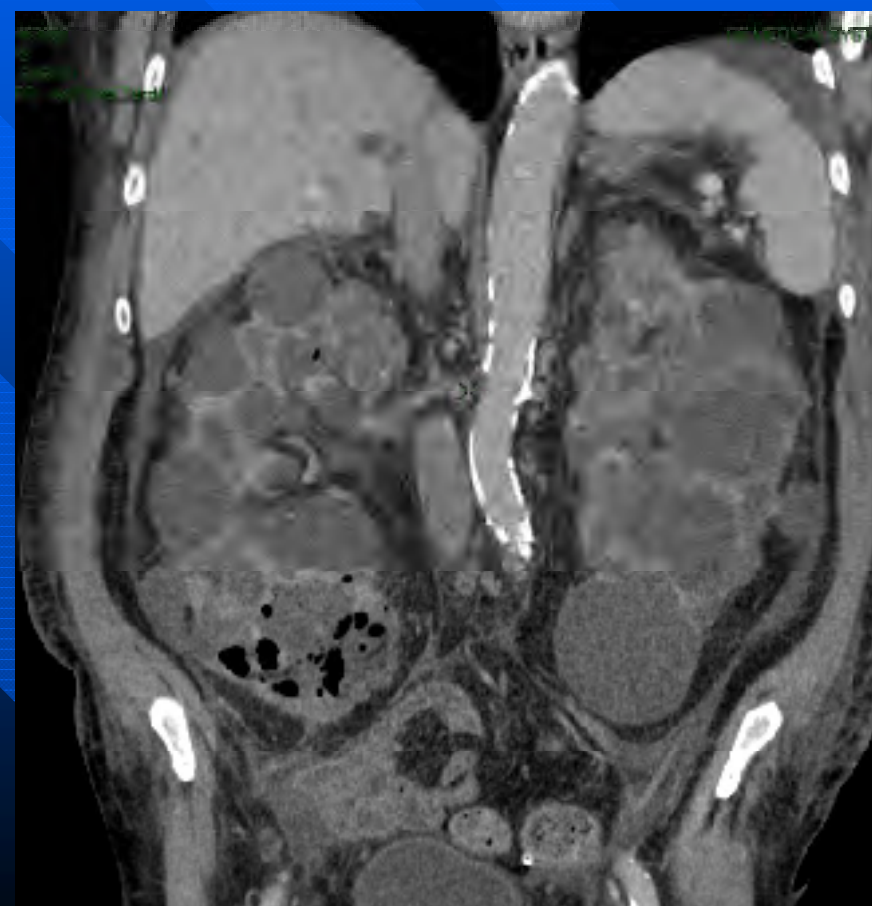
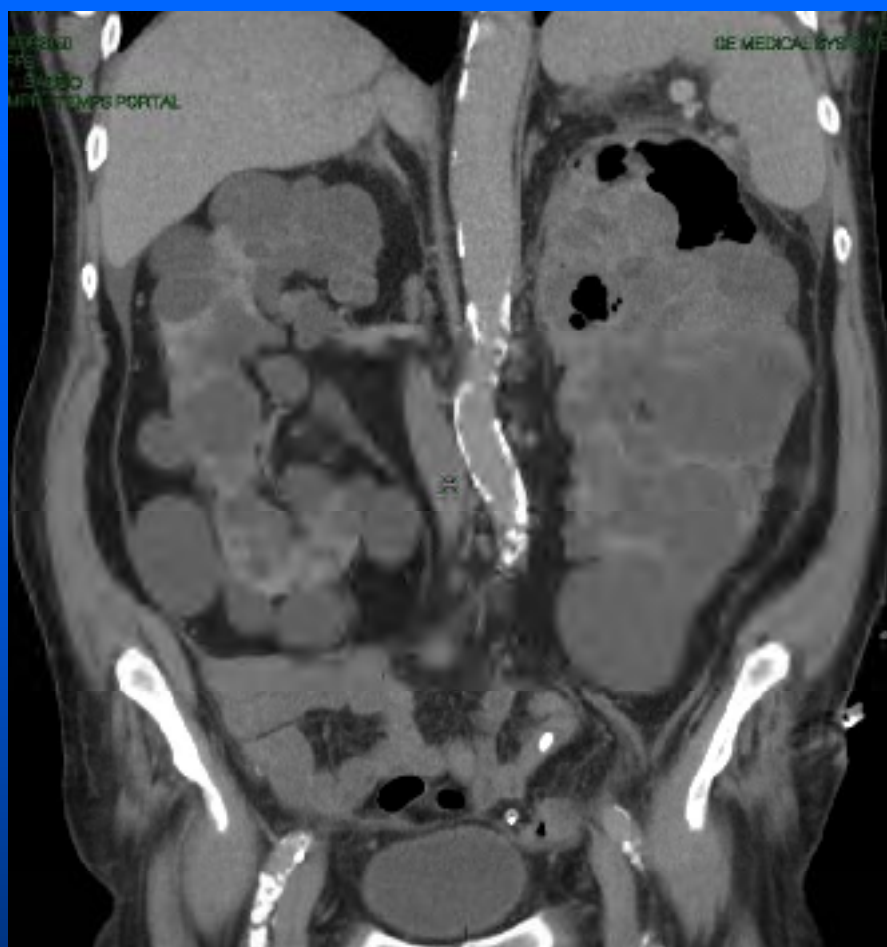
■ Chr 4

■ Peu de gros kystes (assez gros reins)

■ Dialyse : 74 ans

Complications

- Infections
- Lithiases (uriques ++)



Manifestations extra-rénales

- Kystes hépatiques (HTP)
- Kystes arachnoïdiens (8%)
- Prolapsus valvulaire mitral (25%)
- Anévrismes intra-cérébraux (8%)
 - Familles ++

Pirson Y. Adv Chronic Kidney Dis 2010;17:173-80.

Cas clinique (1)

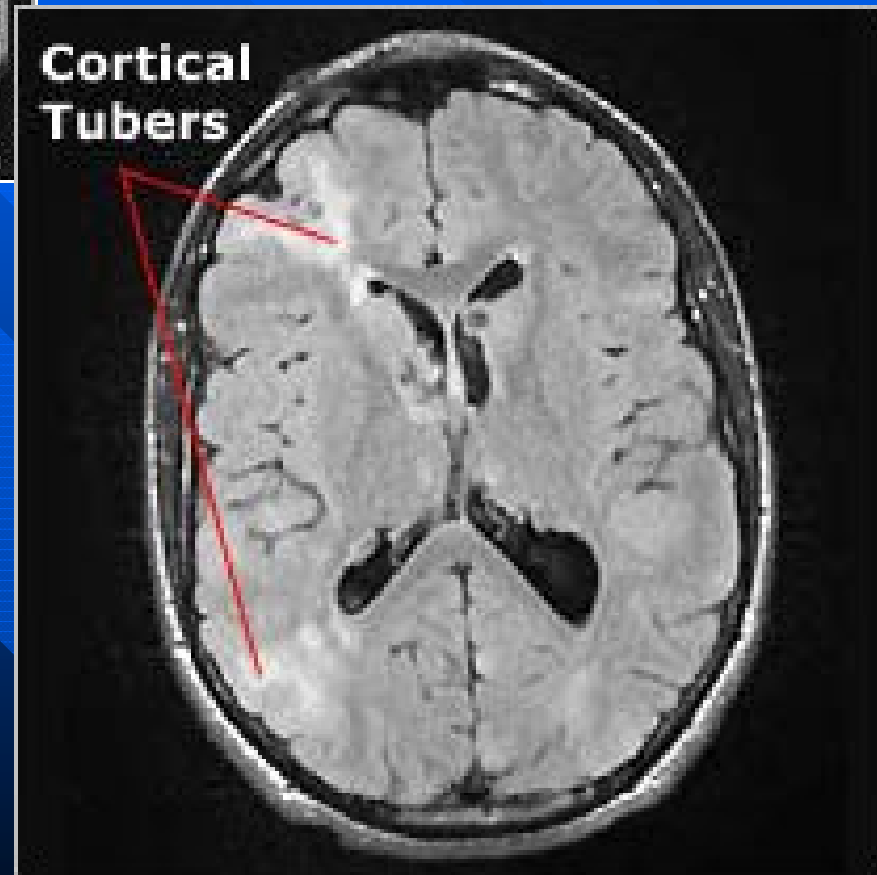
- Mr K, 50 ans, consulte pour prise en charge insuffisance rénale chronique sur polykystose familiale
- Créatinine : 320 micromol/l
- Hypocalcémie, absence d'anémie
- Une cousine greffée du poumon

Cas clinique (2)

- **Prise en charge Insuffisance rénale chronique**
- **Convulsion**
- **Pas de désordre métabolique**
- **IRM cérébrale**



**Eviter Iode à
créatinine
320 mmol/l
!!!**



Cas clinique (3)

- **Prise en charge Insuffisance rénale chronique**
- **Convulsion**
- **Pas de désordre métabolique**
- **Kystes et 2 lésions hyperéchogènes dans chaque rein**
- **Diagnostic ?**

Cas clinique (4)

- Prise en charge Insuffisance rénale chronique
- Convulsion
- Pas de désordre métabolique
- Kystes et 2 lésions hyperéchogènes dans chaque rein
- **Polykystose +
Sclérose tubéreuse de Bourneville**

Exemple de syndrome des gènes contigus

- **Polykystose + Sclérose tubéreuse de Bourneville**
 - PKD1-TSC2 (Chr 16)
 - Délétions qui emportent les 2 gènes
 - Phénotype mixte
-
- **Kystes + angiomyolipomes : association affirmée Bourneville**



35 year-old female

- Abdominal pain for several years, no fever
- What are the other symptoms to be considered ?

Case a : 35 year-old female

- Abdominal pain for several years
- Hypertension, tachycardia,
- Vomiting
- Peripheral neuropathy
- Stress, alcohol, new medications
- **Diagnosis ?**

Case a : 35 year-old female

- Abdominal pain for several years
- Hypertension, tachycardia,
- Vomiting
- Peripheral neuropathy
- Stress, alcohol, new medications

Acute intermittent (hepatic) porphyria

Case b : 35 year-old female

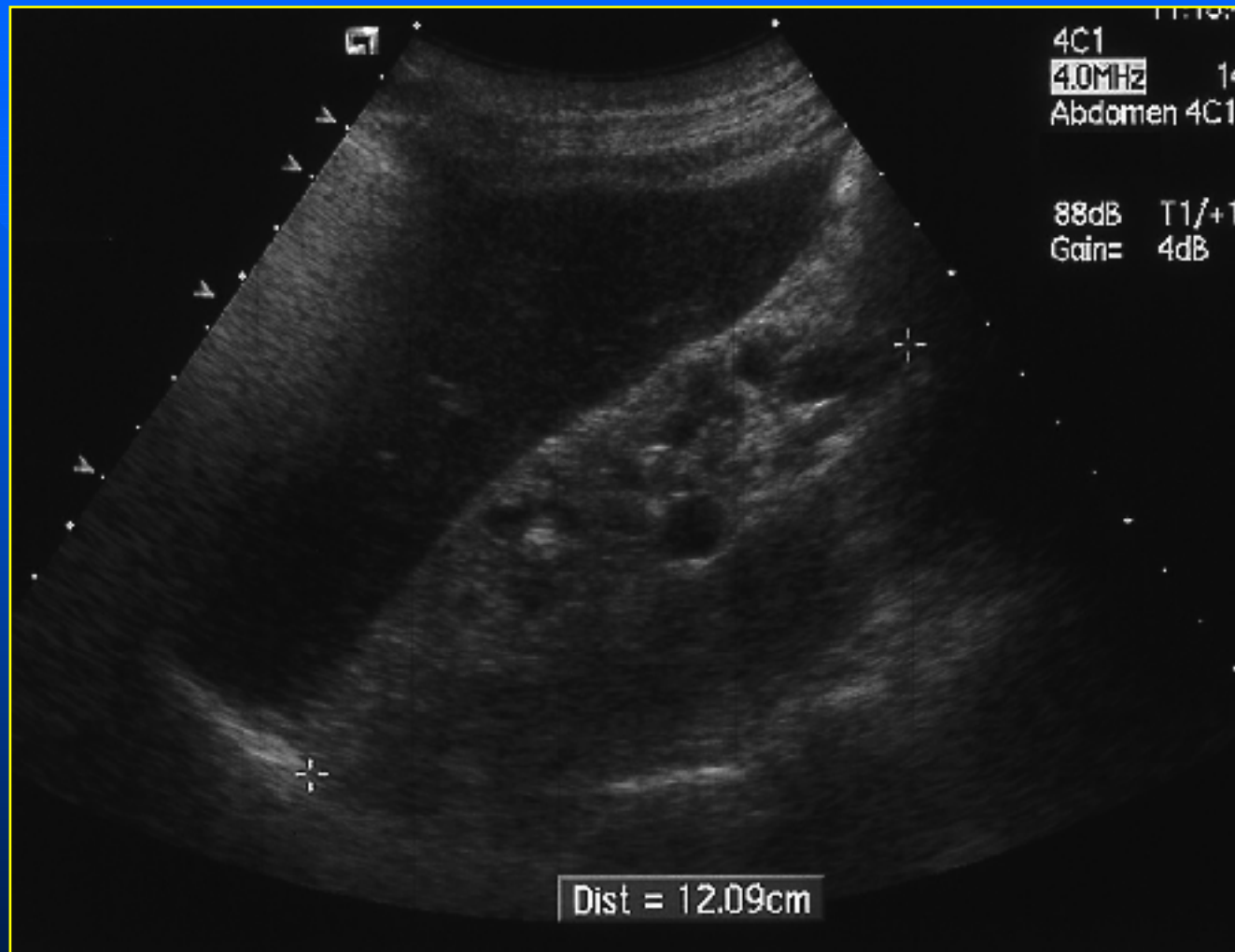
- Abdominal pain for several years
- Diarrhea
- Xanthomas
- Psychomotor retardation
- **Diagnosis ?**

Case b : 35 year-old female

- Abdominal pain for several years
- Diarrhea
- Xanthomas
- Psychomotor retardation
- Cerebrotendinous xanthomatosis
= disorder of bile acid synthesis

Case 2 : 35 year-old female

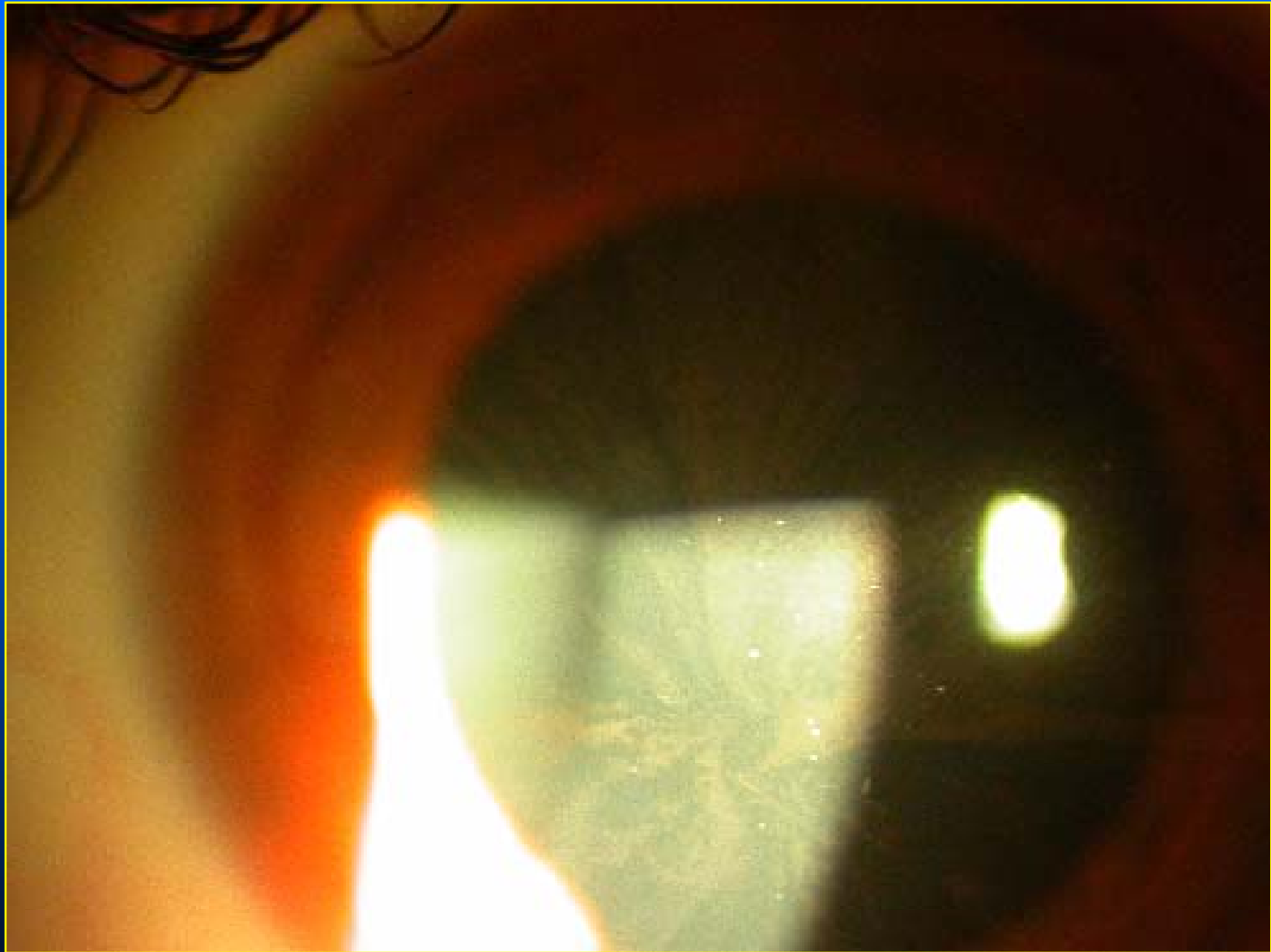
- Abdominal pain for several years (5)
- Proteinuria ++
- Abdominal echography : cysts



Lidove O, et al. Am J Roentgenol 2006.

Case 2 : 35 year-old female

- Abdominal pain for several years (5)
- Corneal dystrophy, no vision loss



Cornea verticillata

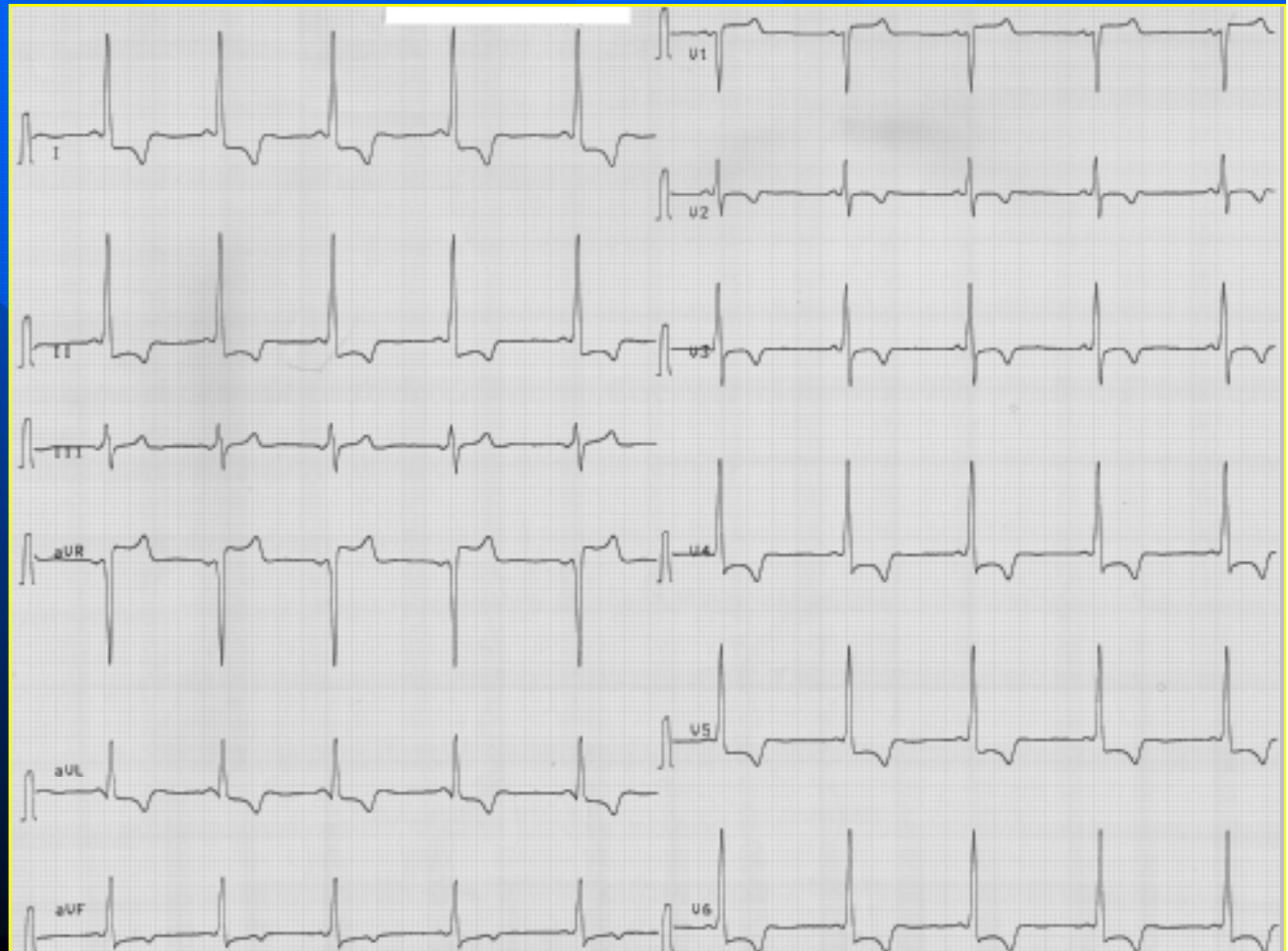
- Medications :
 - antimalarial agents
 - amiodarone
- Fucosidosis : NO (mental status, no liver or spleen enlargement)
- Fabry disease ?

No diagnosis at that time

- Normal alpha-galactosidase A activity
- « Women are only carriers »
 - Textbooks
 - 90's

Case 2 : 55 year-old female

- Chest pain, no hypertension



Causes of cardiomyopathy associated with short PR interval ?

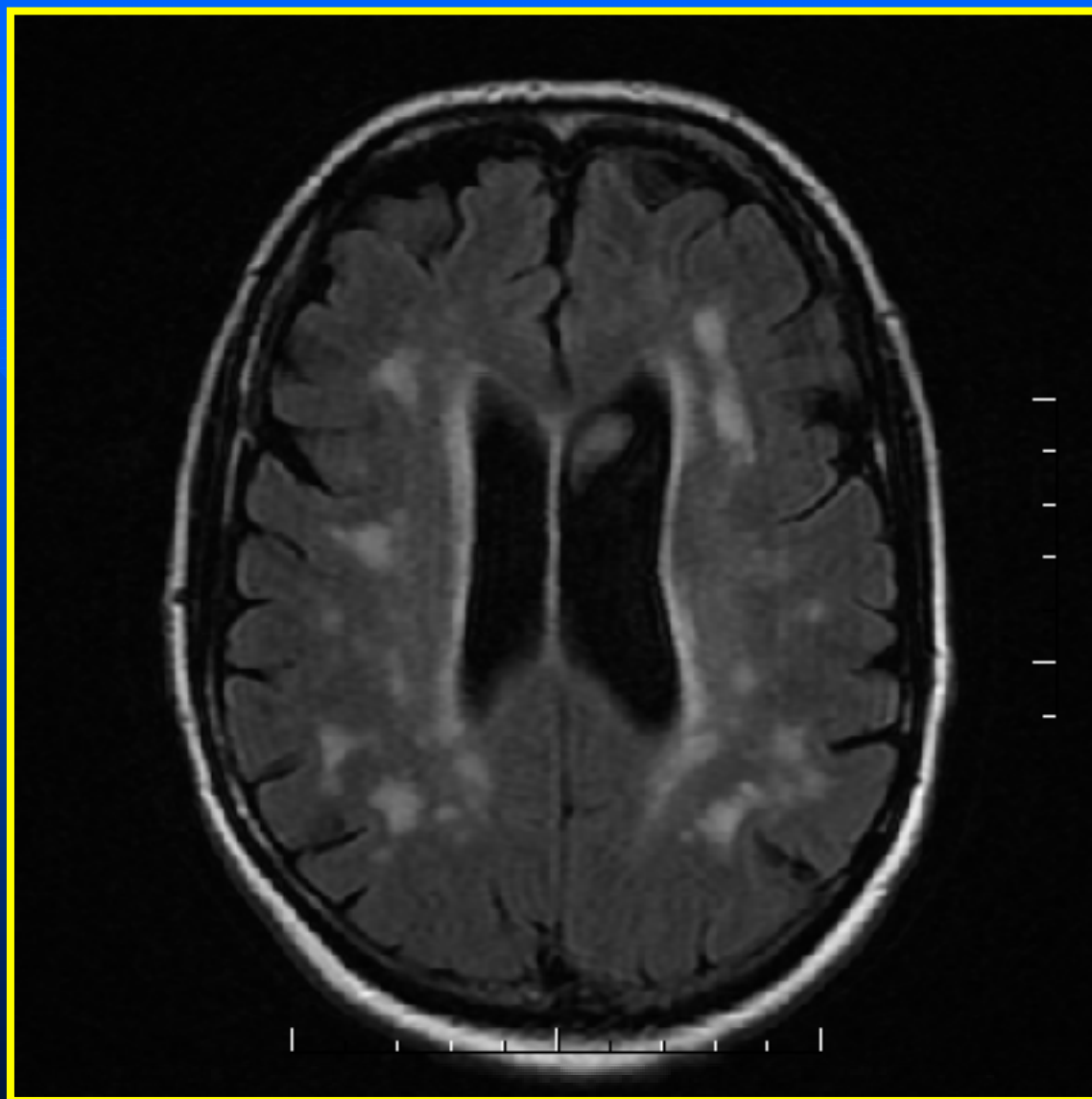


Causes of cardiomyopathy associated with short PR interval ?

- Fabry disease
- Pompe disease (acid maltase deficiency)
- Danon's disease
 - LAMP 2
 - Sarcomere protein mutation
 - X-linked, before age 25

Case 2 : 55 year-old female

- Chest pain, no hypertension
- Transient ischemic attack in 2004
- Brain MRI

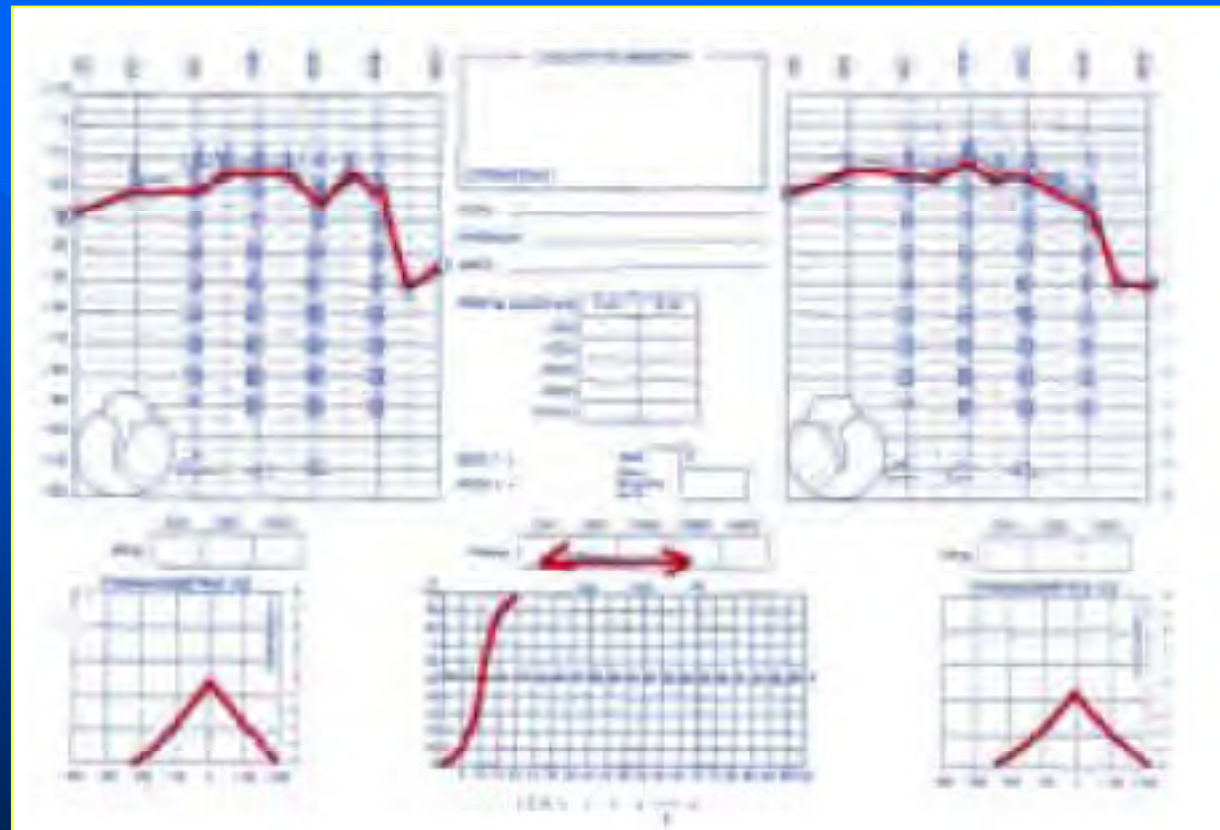


Case 2 : 55 year-old female

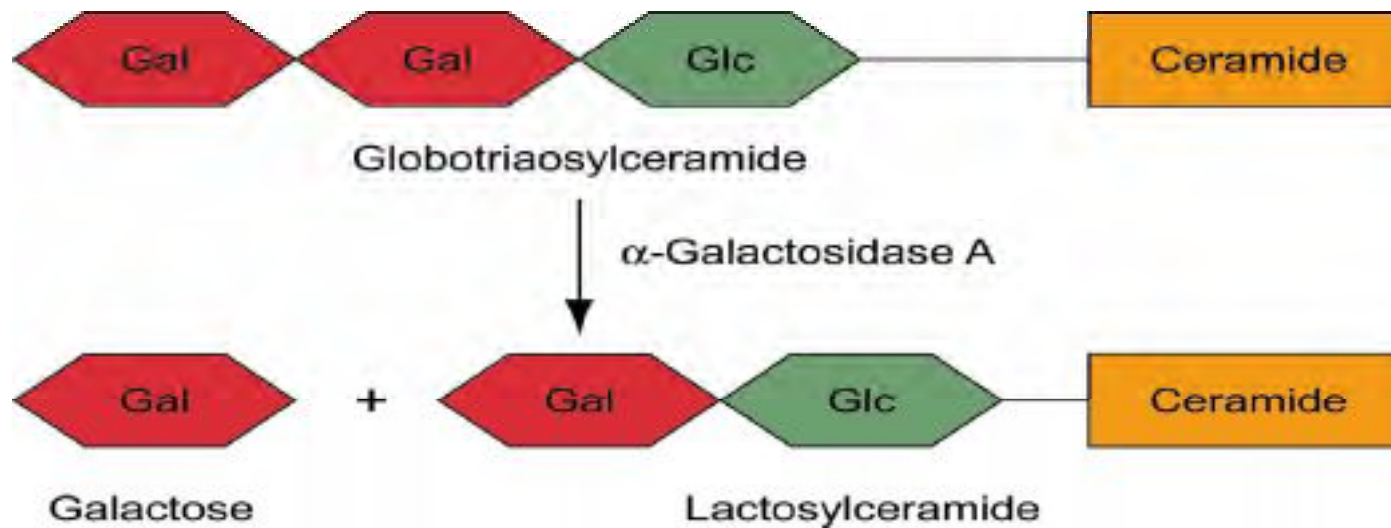
- Chest pain
- Past history :
 - Transient ischemic attack (2004)
 - « Big heart »
 - Short PR interval on ECG
- In all, HCM, Multiple Sclerosis, Wolff-Parkinson-White

Case 2 : 55 year-old female

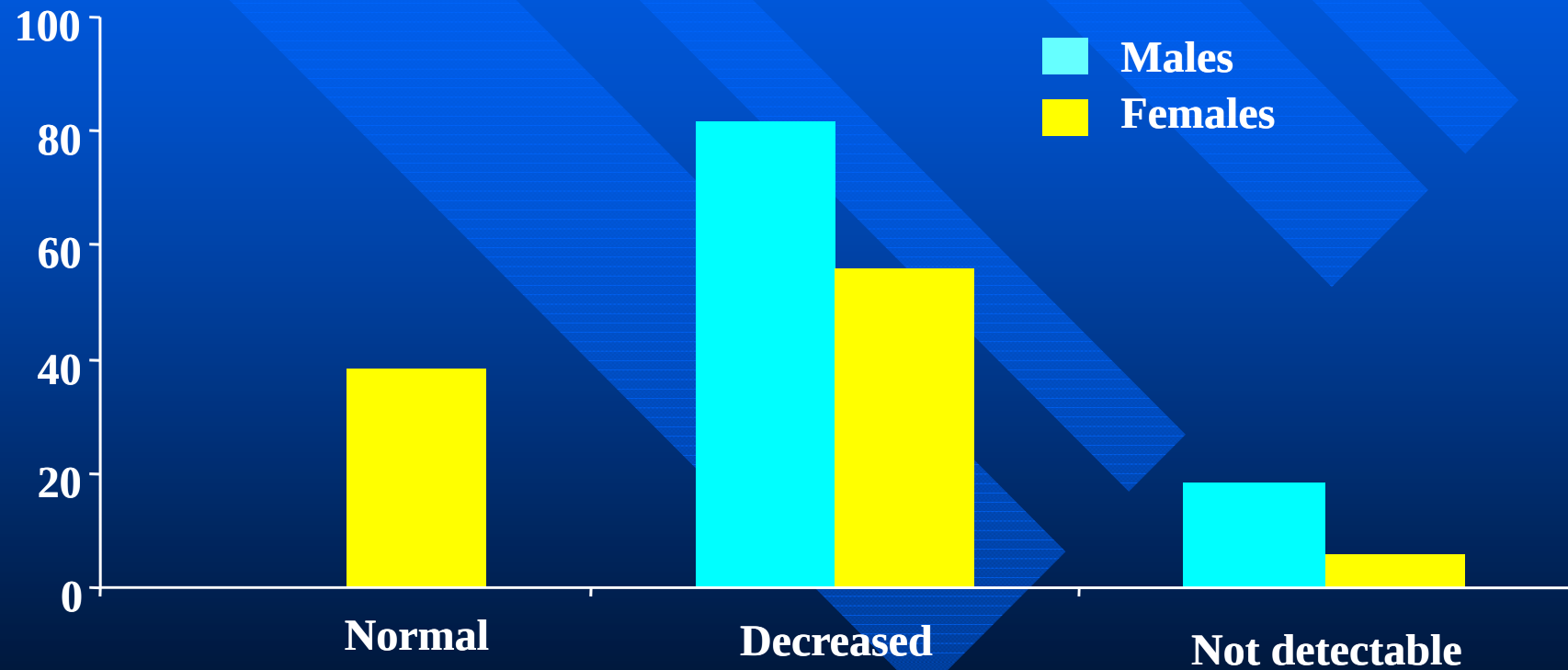
- Chest pain
- Past history :
 - Transient ischemic attack (2004)
 - « Big heart »
 - Short PR interval on ECG
- In all, HCM, Multiple Sclerosis, Wolff-Parkinson-White
- Her son (11 years) suffer from pain in extremities



alpha-galactosidase A

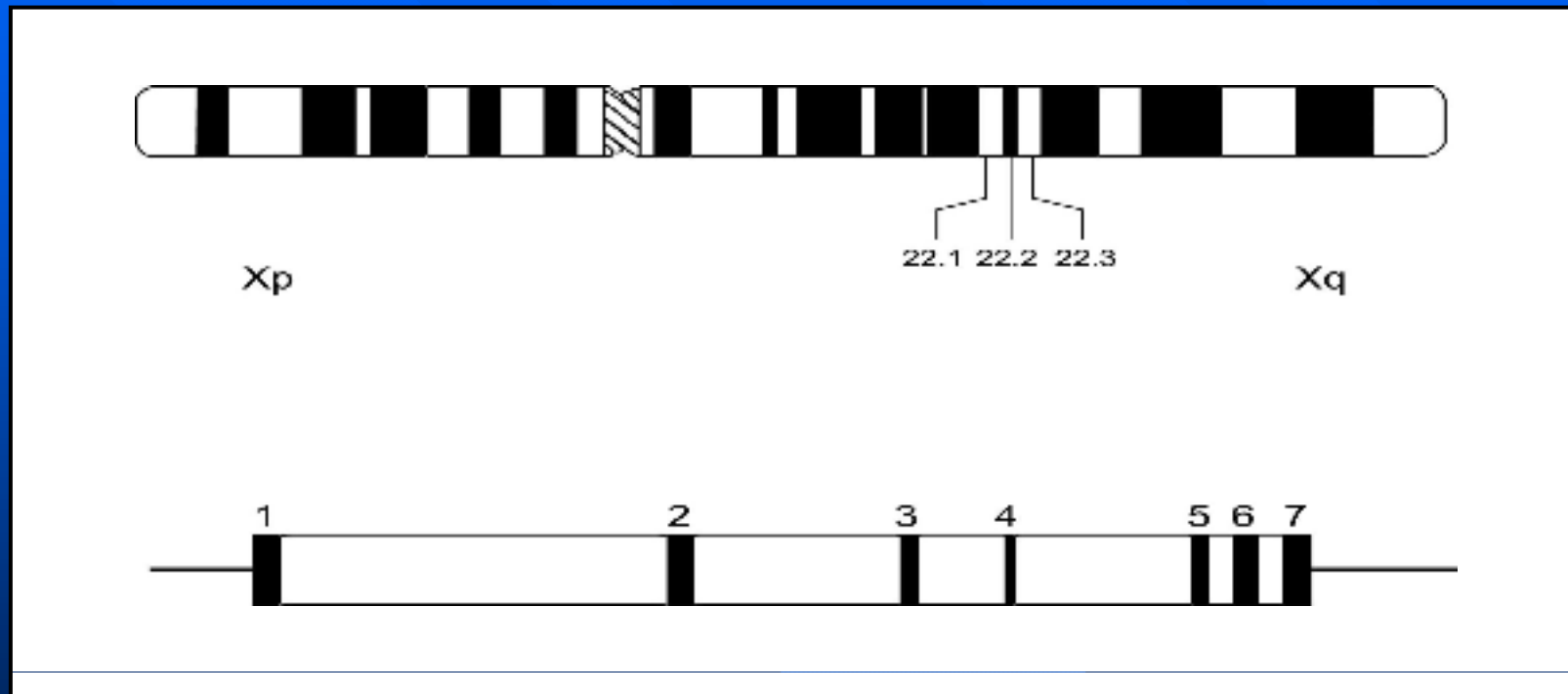


Fabry patients : α -galactosidase A



Alpha-galactosidase A level is normal in about 40% of female patients with Fabry disease.

X chromosome



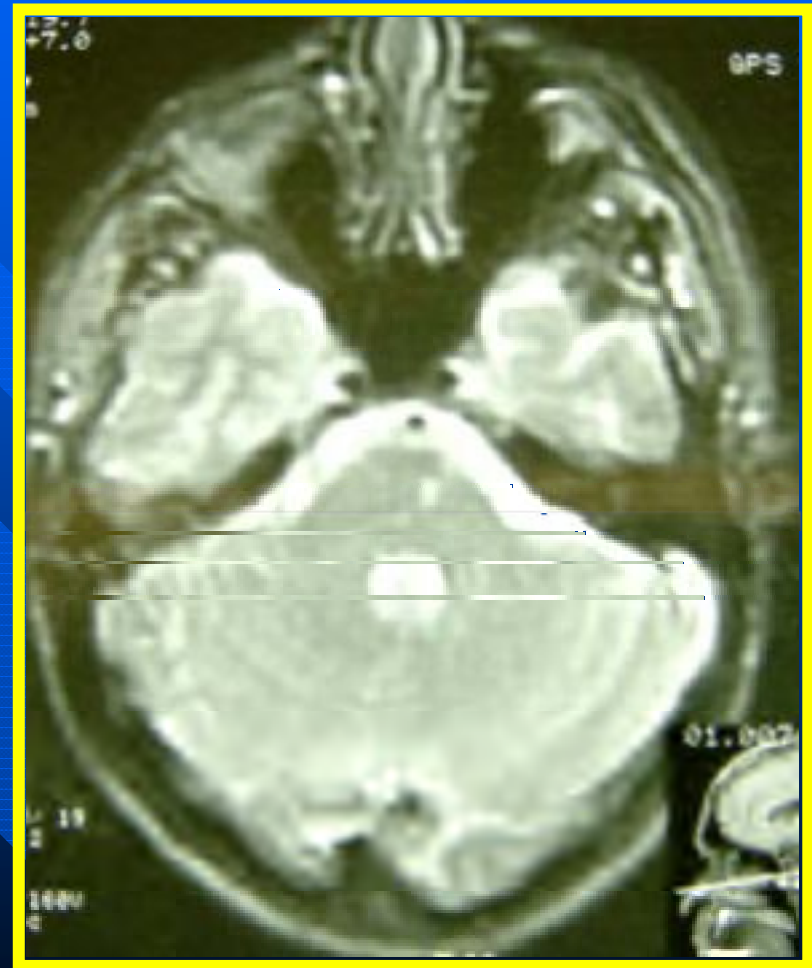
Low alpha-gal level (son)

- Mutation found (son)
- Same mutation (mother-proband)

What are the three main complications of Fabry disease after 30 years of age ?

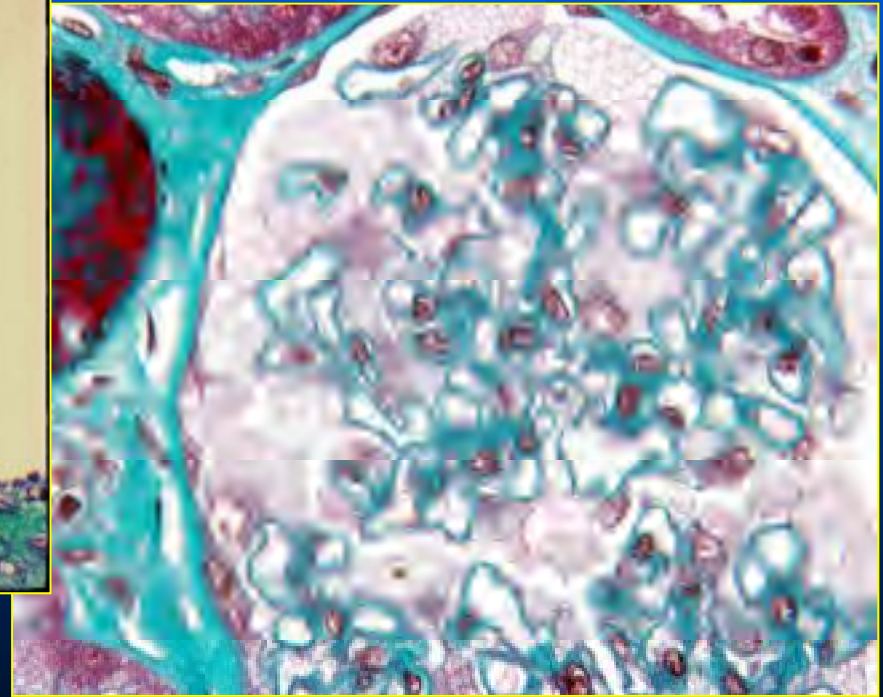
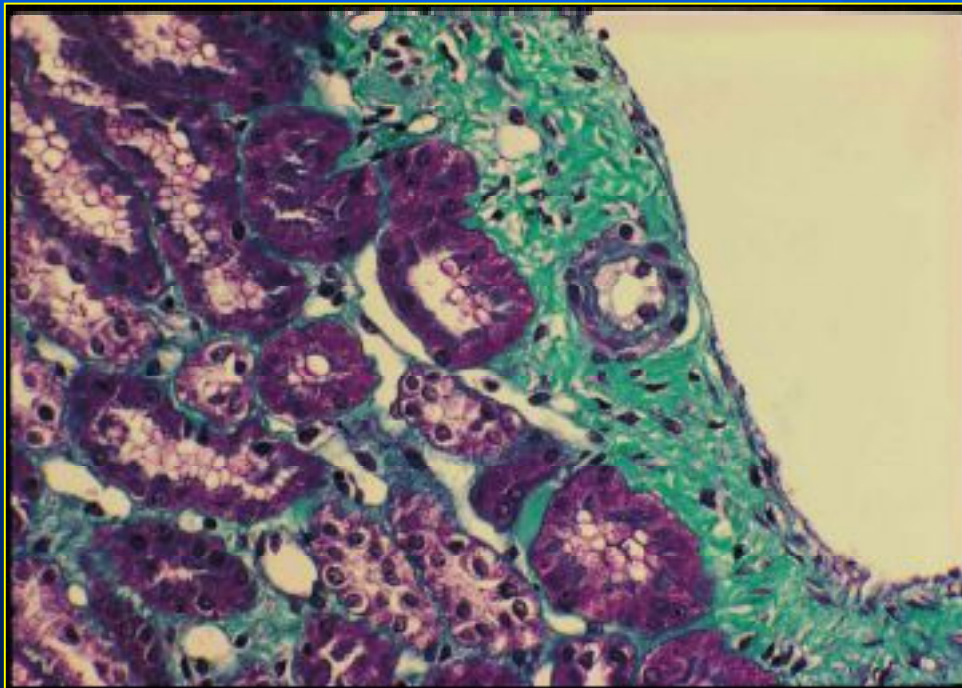
Late phase (after 30 years)

■ Stroke at young age



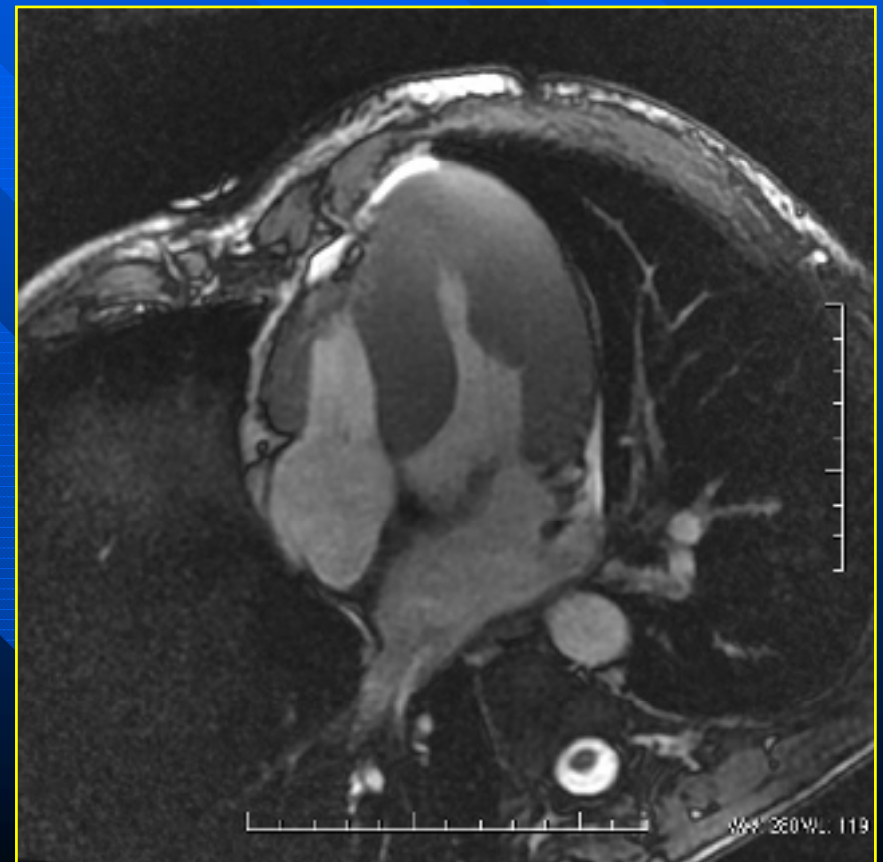
Late phase (after 30 years)

■ Glomerular and ischemic nephropathy



Late phase (after 30 years)

■ Heart involvement



Late phase (after 30 years)

■ Life expectancy :

- 58 years for male patients
- 75 years for female patients (NOT carriers)

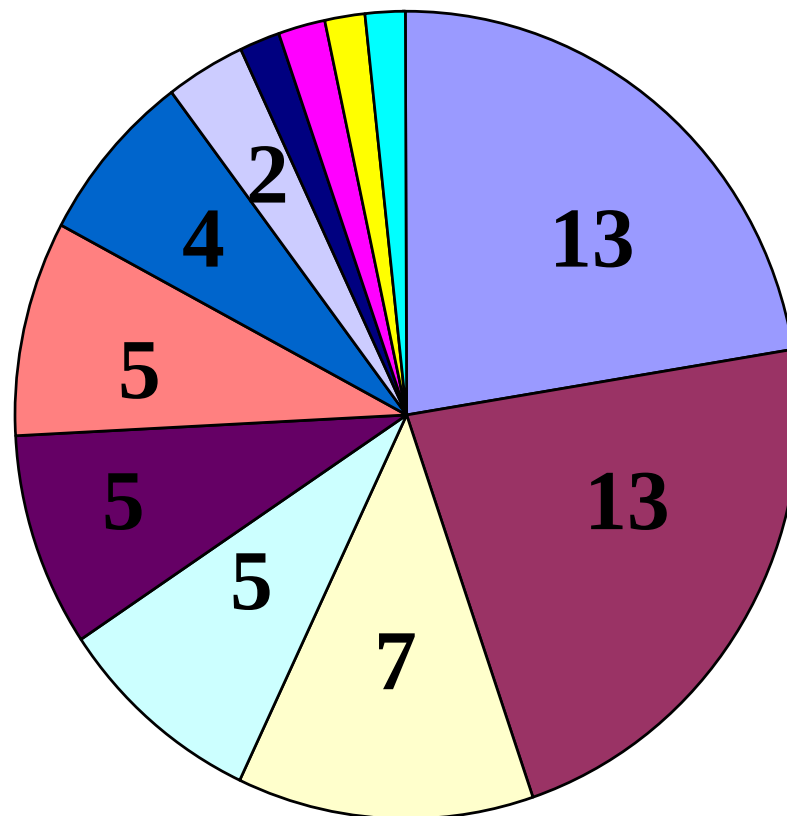
Waldek S, et al. Genet Med 2009.

The background of the slide features a blue gradient that transitions from a lighter blue at the top to a darker blue at the bottom. Overlaid on this gradient are several diagonal stripes in a slightly darker shade of blue, running from the top-left towards the bottom-right.

Fabry disease :

A new great imposter !!!

NUMBER
= 58



- general practitioner
- pedigree analysis
- self referred
- internist
- nephrologist
- neurologist
- paediatrician + geneticist
- dermatologist
- cardiologist
- vascular medicine
- gastroenterologist
- ophthalmologist

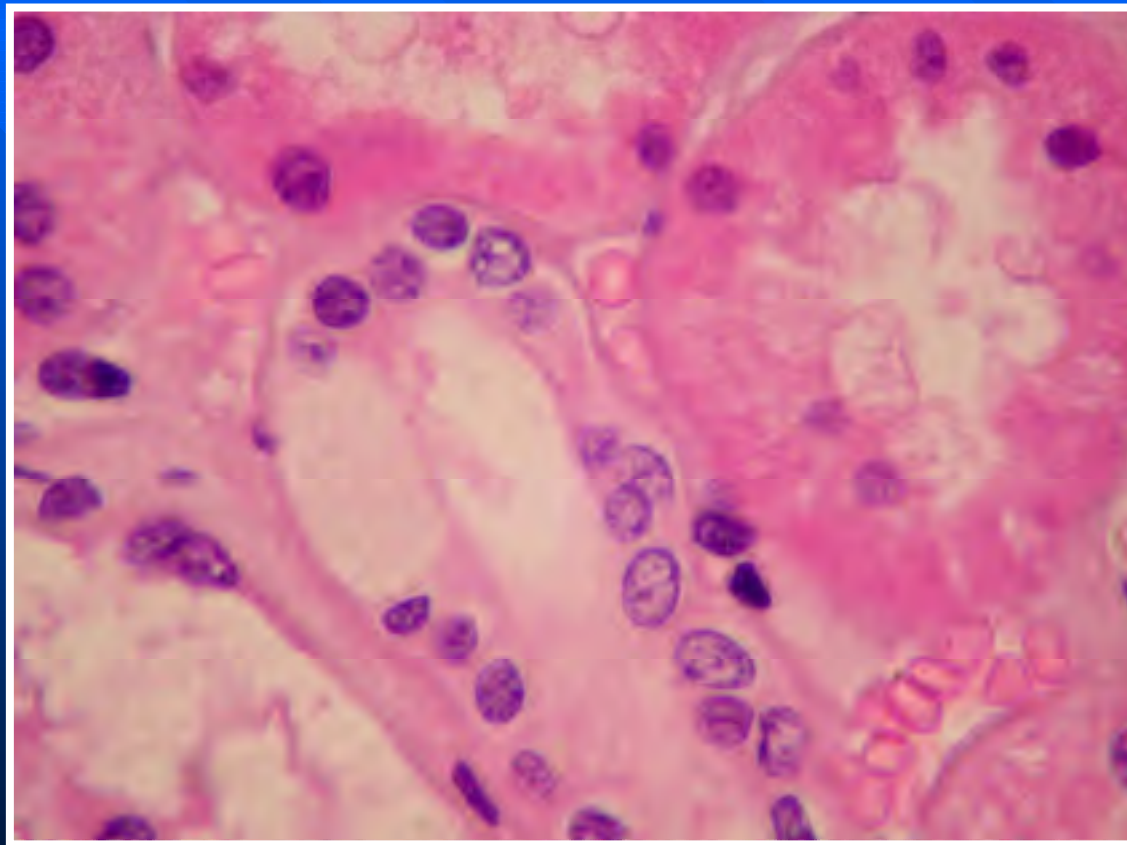
Women are not only carriers

- Dialysis : **12% of Fabry patients are female patients (USA and EU)**

Tsakiris D, Nephrol Dial Transplant 1996

Thadhani R, Kidney Int 2002

Lyonization

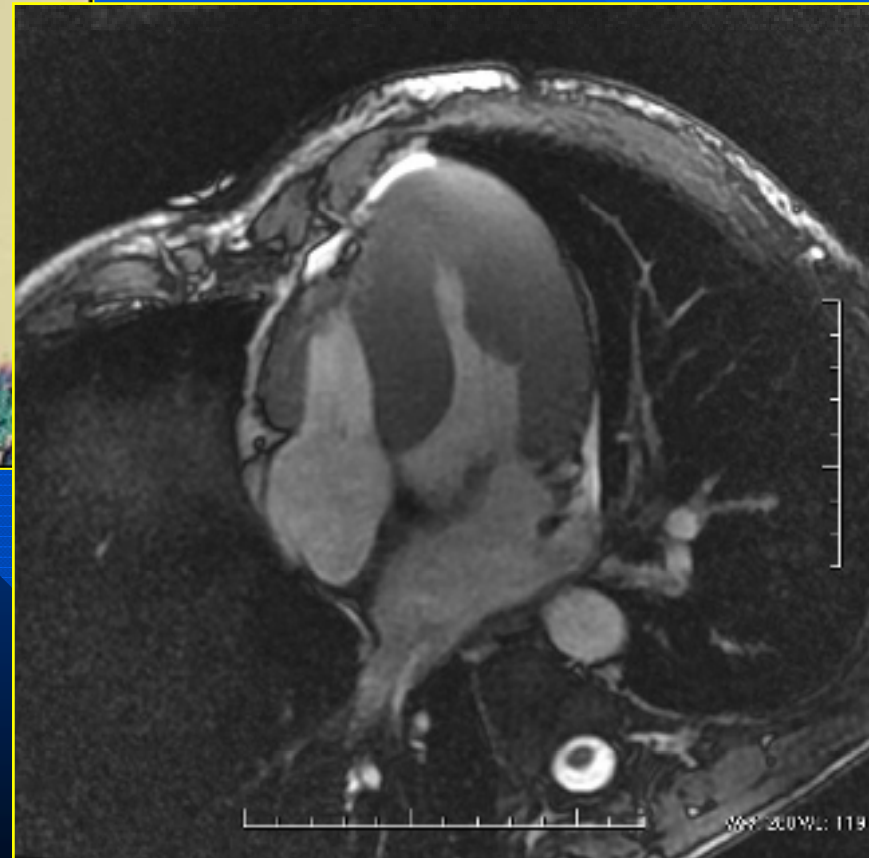
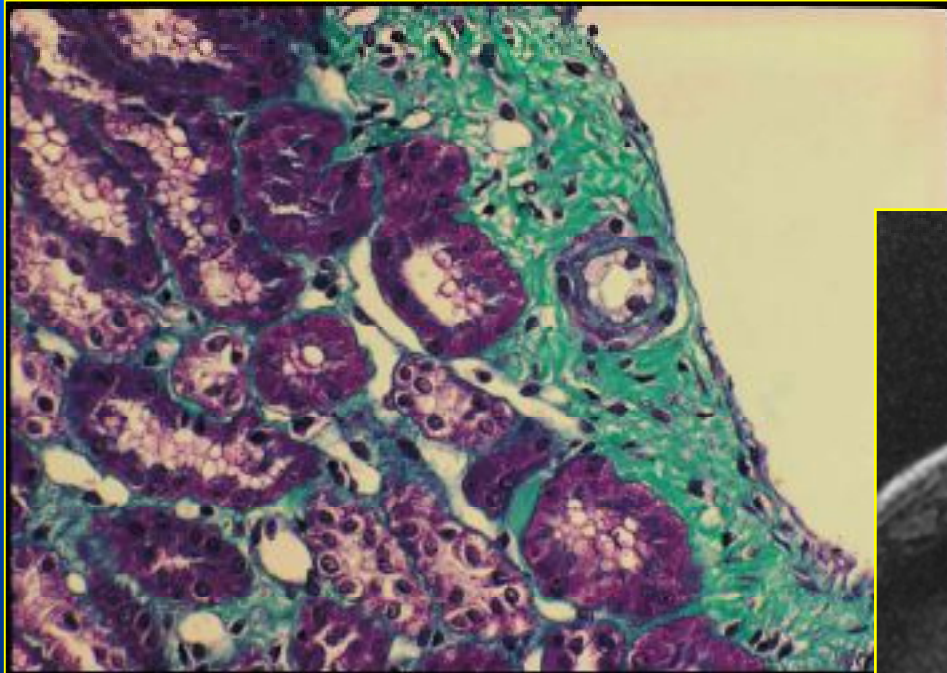


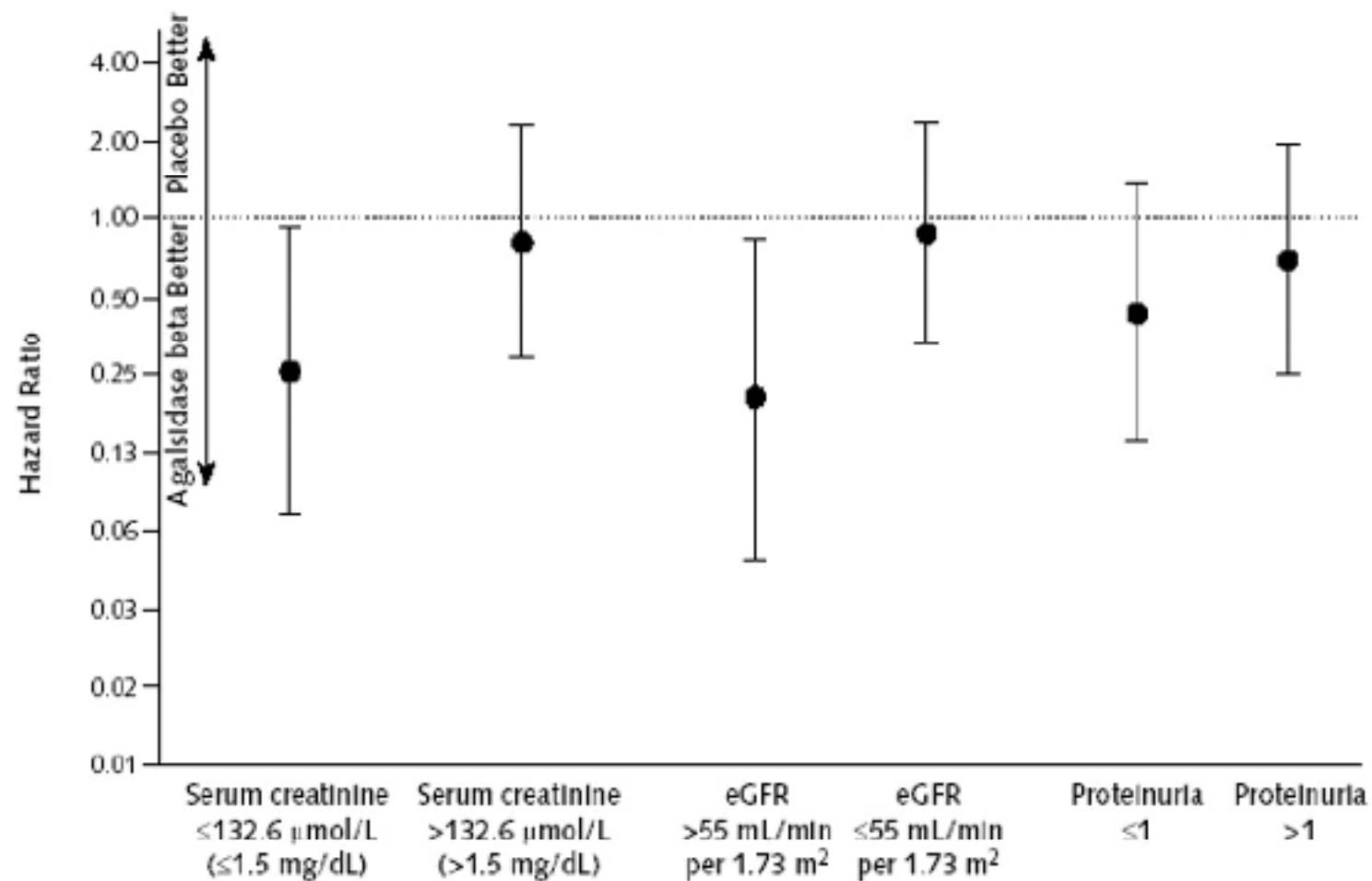
With Courtesy, F Barbey

Results of ERT in Fabry disease ?



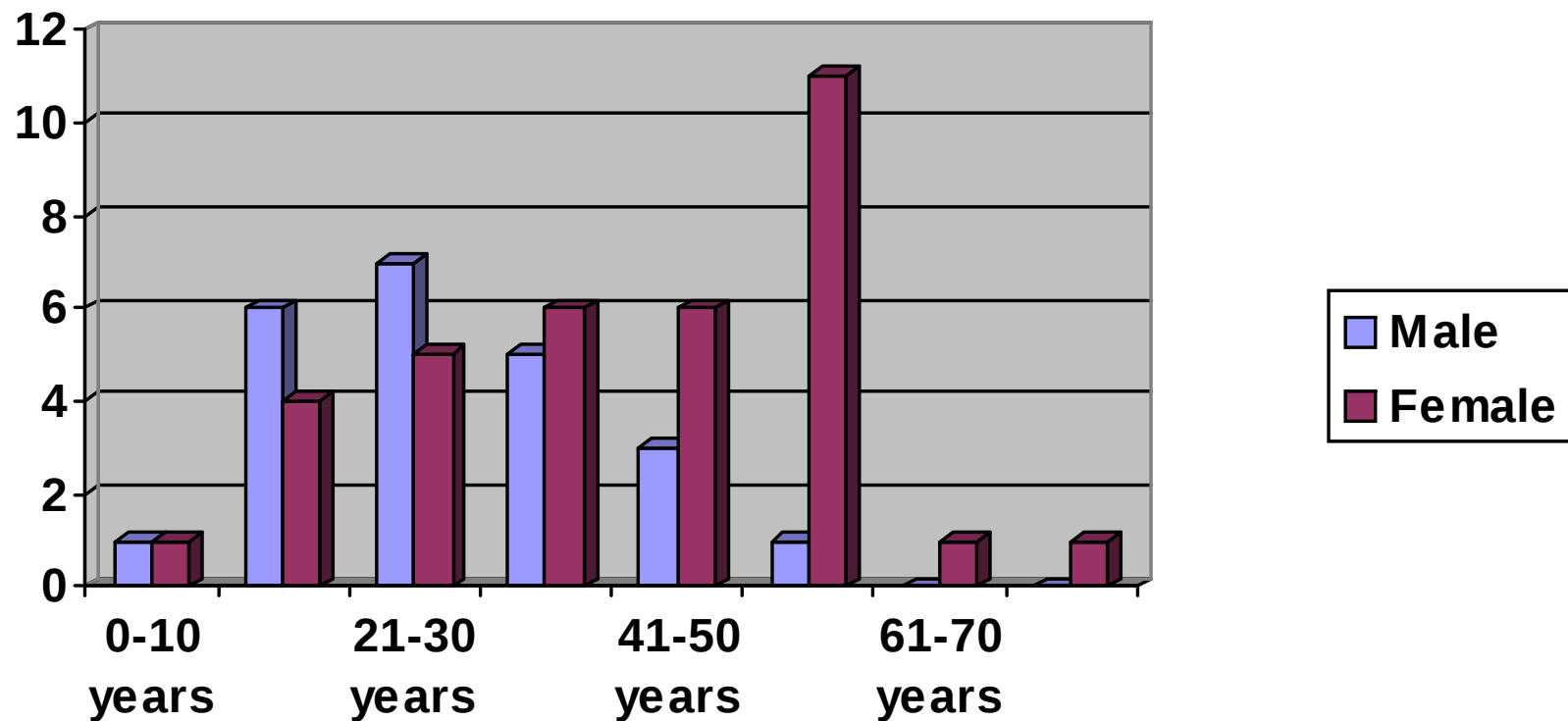
Fabry : fibrosis and ischemia



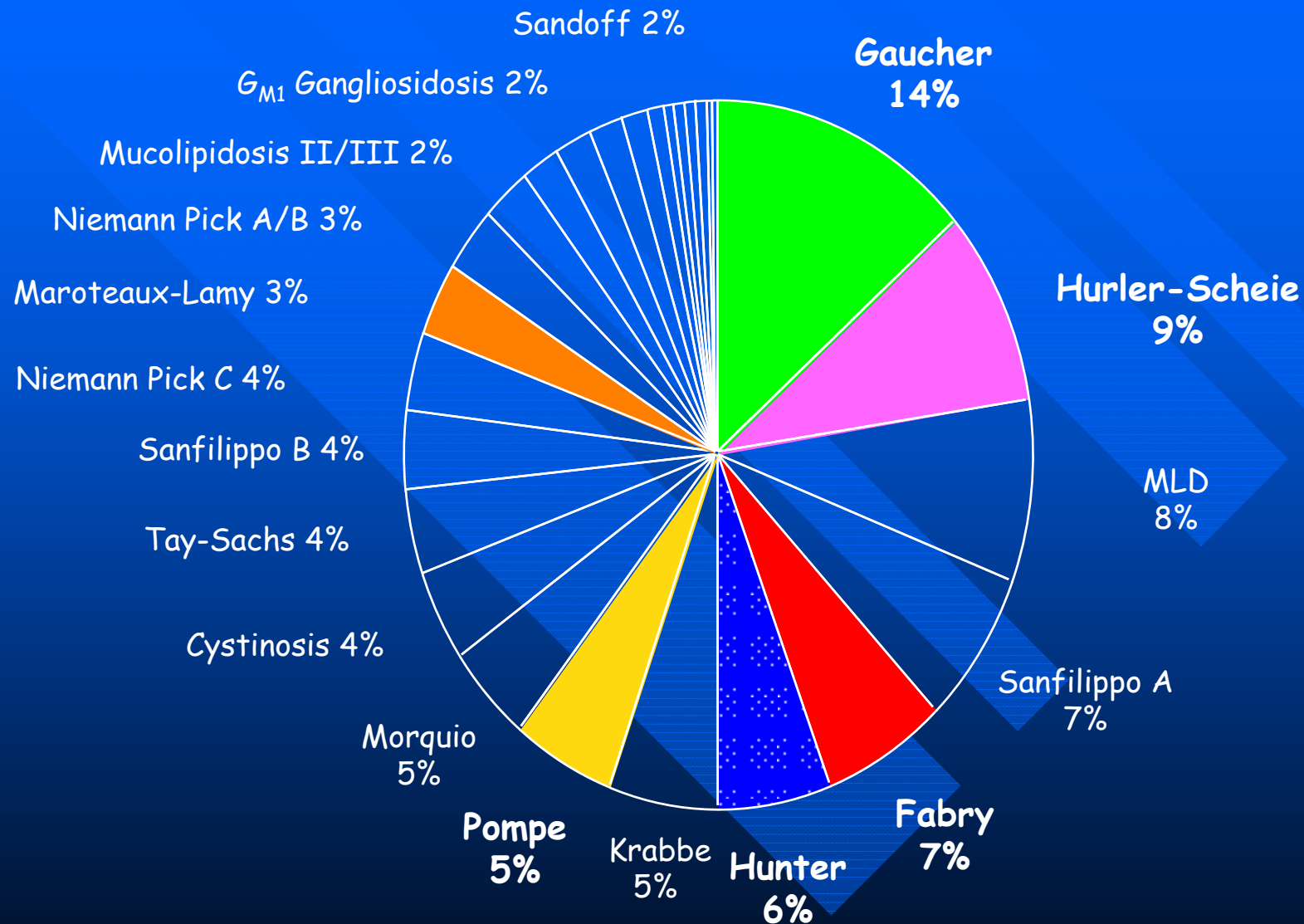


Germain DP, et al. J Am Soc Nephrol 2007, 18:1547-57.

Need for an early diagnosis (France, 58 cases)

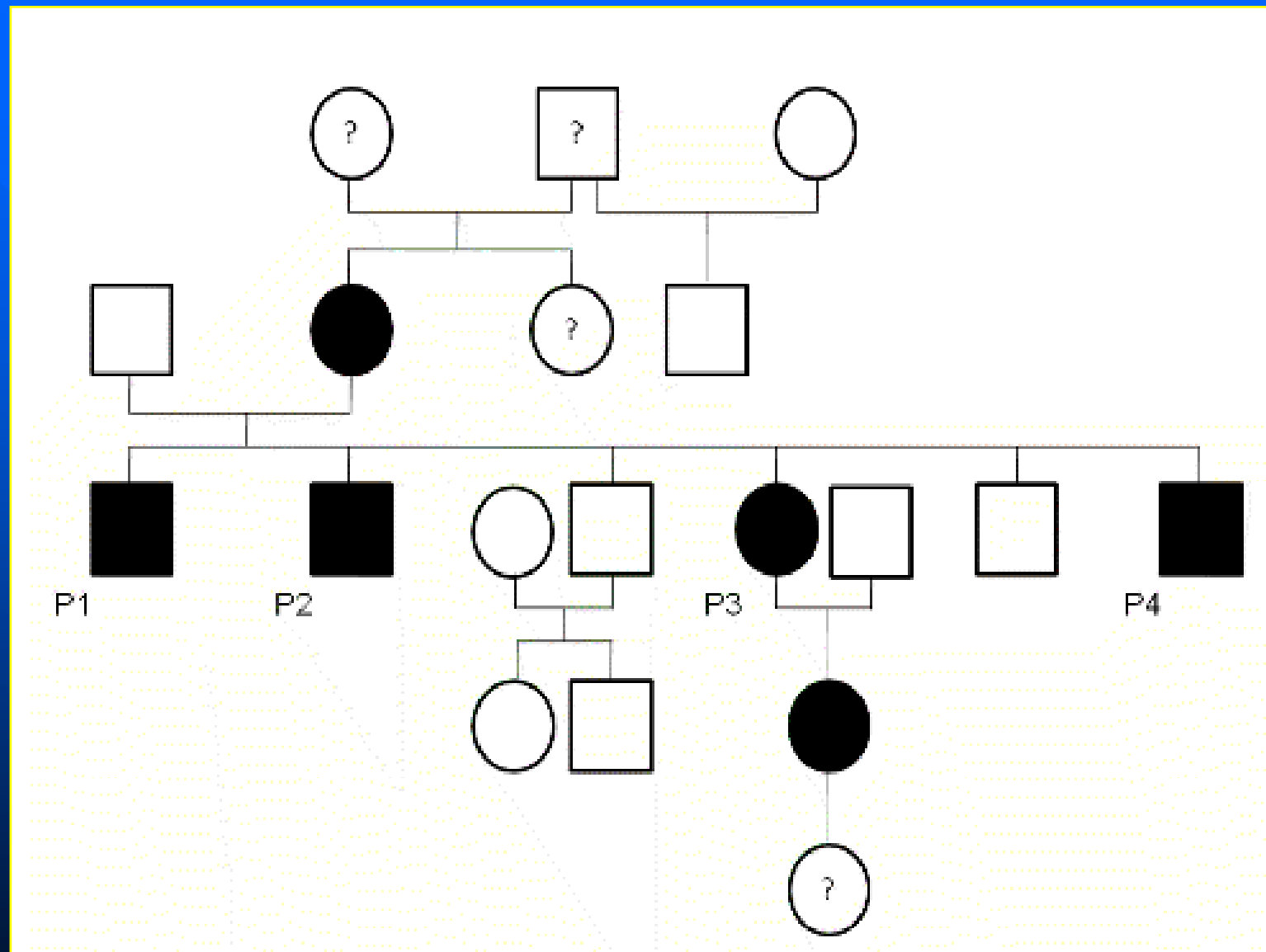


Lysosomal storage disorders



With Courtesy, GM Pastores

(Australia 1980-1996; Meikle et al., 1999)



Conclusions

- Fabry disease = systemic disease
 - **X-linked**
 - Phenotype highly variable
 - **Women are not only carriers**
 - Late diagnosis (> 30 ans)
 - **Proband : need for a pedigree analysis**



Conclusion

- Maladies héréditaires à l'âge adulte
- **Y penser**
- **AR**, mais aussi **AD** et liées à l'**X**
- Traitements symptomatiques et/ou spécifiques
- **Arbre généalogique +++**

Remerciements

- Dr Pedro Fernandez (Bichat), pour iconographie
- Dr Dominique Joly (Necker)