

COMMENT J'EXPLORE...

le syndrome d'Alport par la biopsie cutanée

Quand la peau parle pour le rein

P. DELANAYE (1), A.F. NIKKELS (2), O. MARTALO (3), C. DECHENNE (4), J.E. ARRESE (5), G. RORIVE (6), G.E. PIÉRARD (7)

RÉSUMÉ : Le syndrome d'Alport est une affection rénale grave. Il est de transmission héréditaire. Le collagène de type IV est anormal dans sa structure moléculaire dans le rein et la peau. L'immunohistochimie réalisée sur une biopsie cutanée standard permet de prouver le diagnostic chez les sujets atteints et les femmes saines porteuses de la mutation sur un chromosome X.

Après la polykystose hépato-rénale, le syndrome d'Alport est la maladie génétique le plus souvent responsable d'une insuffisance rénale chronique terminale (1-4). Les symptômes classiques sont une hématurie (condition *sine qua non* au diagnostic), une protéinurie précoce, une insuffisance rénale chronique progressive, une surdité de perception et diverses atteintes ophtalmologiques dont la plus spécifique est le lenticone antérieur (2-5).

Dans la grande majorité des cas, la mutation se situe sur le chromosome X. Elle touche le gène (COL4A5) codant pour la chaîne $\alpha 5$ du collagène de type IV, élément fondamental des membranes basales. Les mutations de ce gène expliquent 80 % des syndromes d'Alport (3, 4, 6-9). Poser le diagnostic de syndrome d'Alport uniquement sur une base clinique est cependant loin d'être évi-

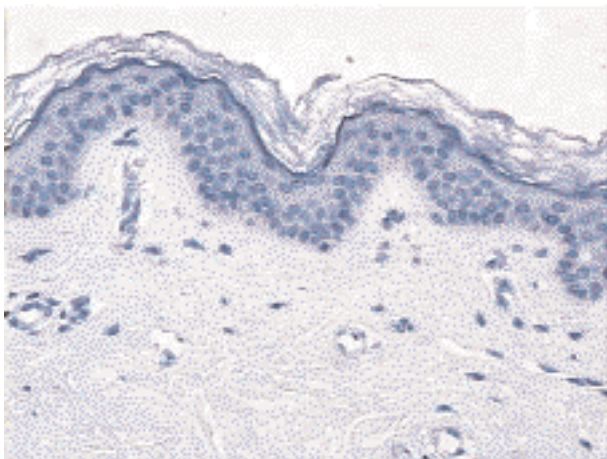


Fig. 1. Absence d'immunoréactivité pour la chaîne $\alpha 5$ du collagène IV au niveau de la membrane basale dermo-épidermique chez un homme atteint du syndrome d'Alport.

HOW TO INVESTIGATE ALPORT'S SYNDROME BY A SKIN BIOPSY. WHEN SKIN SPEAKS FOR KIDNEY.

SUMMARY : Alport's syndrome is a severe hereditary renal disease. Type IV collagen is abnormal in its molecular composition both in the kidneys and the skin. Immunohistochemistry performed on a conventional skin biopsy allows to prove the diagnosis in the affected subjects and in healthy women exhibiting the mutation on a single X chromosome.

KEYWORDS : Alport's syndrome - Basement membrane - Skin - Collagen - Kidney

dent. Une biopsie rénale doit donc souvent être envisagée. Le diagnostic génétique reste également très difficile (gène long, mutations multiples...). La chaîne $\alpha 5$ du collagène IV n'est pas retrouvée dans toutes les membranes basales de

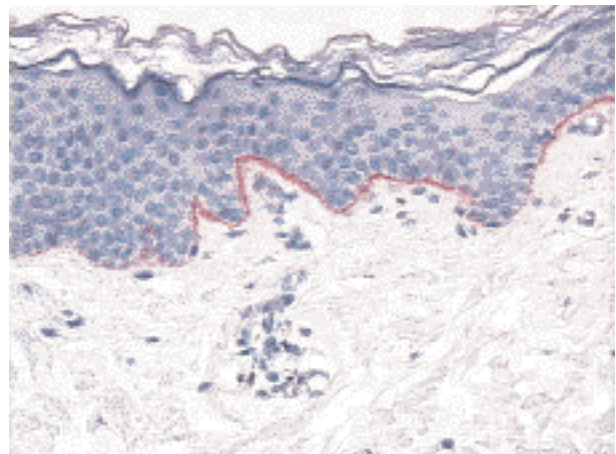


Fig. 2. Immunoréactivité focale pour la chaîne $\alpha 5$ du collagène IV au niveau de la membrane basale dermo-épidermique chez une femme porteuse de la mutation du syndrome d'Alport.

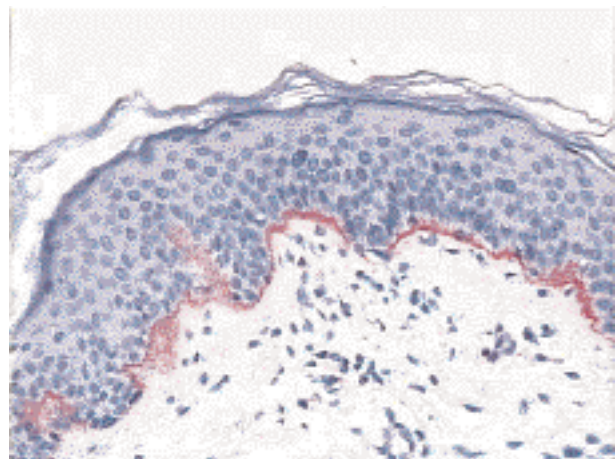


Fig. 3. Immunoréactivité continue pour la chaîne $\alpha 5$ du collagène IV à la jonction dermo-épidermique d'un sujet sain.

(1) Assistant clinique, (4) Chef de Service Associé, (6) Professeur, Chef de Service, Service de Néphrologie. (2) Maître de Conférences, Chargé de Recherche, (3) Assistant clinique, (5) Maître de Conférences, Chef de Laboratoire (7) Chargé de Cours, Chef de Service, Université de Liège, Service de Dermatopathologie.

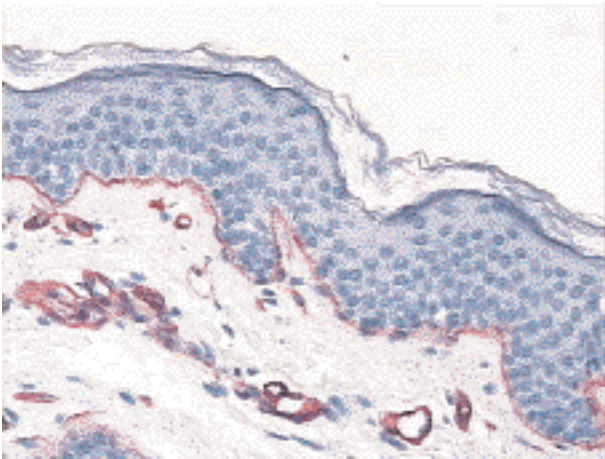


Fig. 4. Immunoréactivité continue pour la chaîne $\alpha 1$ du collagène IV au niveau des membranes basales dermo-épidermiques et vasculaires. Aspect identique chez les sujets sains et ceux atteints du syndrome d'Alport.

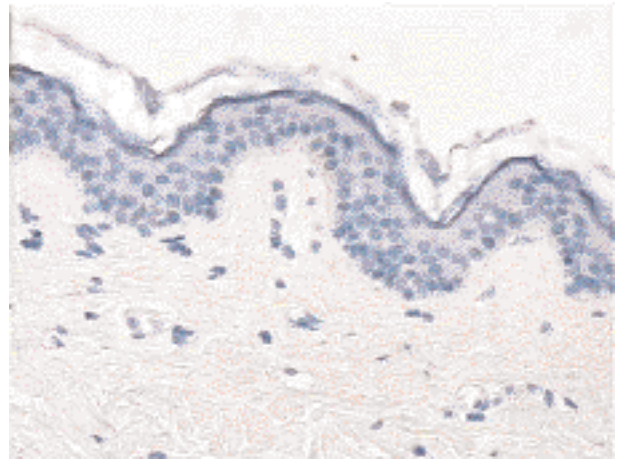


Fig. 5. Immunoréactivité négative pour la chaîne $\alpha 3$ du collagène IV au niveau des membranes basales de la peau. Aspect identique chez les sujets sains et ceux atteints du syndrome d'Alport.

l'organisme. On la retrouve principalement au niveau du rein, de l'oreille interne, de la cornée et de la jonction dermo-épidermique (9).

Sur base de ces constatations, van der Loop et coll. (10) ont mis en évidence l'utilité de la biopsie cutanée dans la démarche diagnostique du syndrome d'Alport. En effet, en cas de mutation du gène COL4A5, la chaîne $\alpha 5$ du collagène IV n'est pas exprimée au niveau de la jonction dermo-épidermique. En présence d'anticorps spécifiques dirigés contre ce collagène, aucune réaction n'est donc observée sur les biopsies de peau du patient atteint du syndrome d'Alport (fig. 1). Chez la femme porteuse de l'anomalie génétique, l'immunomarquage de la membrane basale dermo-épidermique est fragmenté (fig. 2). Il est continu chez un individu qui n'est pas atteint de ce syndrome (fig. 3). Chez tous les individus, la chaîne $\alpha 5$ du collagène IV est toujours présente (fig. 4) alors que la chaîne $\alpha 3$ est toujours absente dans la peau (fig. 5). La technique utilisée dans notre laboratoire de Dermatopathologie ne nécessite aucune modalité particulière de prélèvement de la part du clinicien. Il suffit d'un prélèvement fixé dans le formol.

Dans la majorité des cas de syndrome d'Alport, une biopsie cutanée permet de poser le diagnostic sans avoir recours à une biopsie rénale qui est un geste plus invasif, plus douloureux et potentiellement plus risqué notamment pour la population pédiatrique.

REMERCIEMENTS

Nous remercions M. G. Morgenthal, M^{me} A.M. Jordant et M. J. Sauvage pour le soin apporté à la mise au point et à la réalisation de la méthode immunohistochimique.

RÉFÉRENCES

1. Gregory MC, Atkin CI.— Alport's syndrome, Fabry's disease, and nail-patella syndrome, in Schrier RW and Gottschalk CW, eds. *Diseases of the Kidney*. Little Brown, Boston, 1997, 561-574.
2. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al.— X-linked Alport Syndrome : Natural History in 195 Families and Genotype- Phenotype Correlations in Males. *J Am Soc Nephrol*, 2000, **11**, 649-657.
3. Pirson Y.— Making the diagnosis of Alport's syndrome. *Kidney Int*, 1999, **56**, 760-775.
4. Kashtan CE, Michael AF.— Alport syndrome. *Kidney Int*, 1996, **50**, 1445-1463.
5. Alport AC.— Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J (Clin Res)*, 1927, **1**, 504-506.
6. Hostikka SL, Eddy RL, Byers MG, et al.— Identification of a distinct type IV collagen alpha chain with restricted kidney distribution and assignment of its gene to the locus of X chromosome-linked Alport syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, **87**, 1606-1610.
7. Yoshioka K, Hino S, Takemura T, et al.— Type IV collagen alpha 5 chain. Normal distribution and abnormalities in X-linked Alport syndrome revealed by monoclonal antibody. *Am J Pathol*, 1994, **144**, 986-996.
8. Lemmink HH, Schroder CH, Monnens LA, Smeets HJ.— The clinical spectrum of type IV collagen mutations. *Hum Mutat*, 1997, **9**, 477-499.
9. Peissel B, Geng L, Kalluri R, et al.— Comparative distribution of the alpha 1(IV), alpha 5(IV), and alpha 6(IV) collagen chains in normal human adult and fetal tissues and in kidneys from X-linked Alport syndrome patients. *J Clin Invest*, 1995, **96**, 1948-1957.
10. van der Loop FT, Monnens LA, Schroder CH, et al.— Identification of COL4A5 defects in Alport's syndrome by immunohistochemistry of skin. *Kidney Int*, 1999, **55**, 1217-1224.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.